DAS WACHSTUM DER NEBENNIERENRINDE DER RATTE NACH FRÜHENTWÖHNUNG – HISTOLOGISCHE UND HISTOMETRISCHE UNTERSUCHUNGEN –

INAUGURALDISSERTATION

zur Erlangung der Doktorwürde der

HOHEN MEDIZINISCHEN FAKULTÄT
DER UNIVERSITÄT DES SAARLANDES

vorgelegt von

Rudolf Stürmer

Saarbrücken

1973

Aus dem Pathologischen Institut der Universität des Saarlandes,

Homburg / Saar

Direktor: Professor Dr. med. G. DHOM

DAS WACHSTUM DER NEBENNIERENRINDE DER RATTE NACH FRÜHENTWÖHNUNG

- HISTOLOGISCHE UND HISTOMETRISCHE UNTERSUCHUNGEN -

I N A U G U R A L D I S S E R T A T I O N

zur Erlangung der Doktorwürde

der

HOHEN MEDIZINISCHEN FAKULTÄT

der

UNIVERSITÄT DES SAARLANDES

1 9 7 2

vorgelegt von

Rudolf Stürmer

geb. am 25. September 1939 in Mühlhausen

Dekan: Professor Dr. med. H. KULENKAMPFF

Referent: Professor Dr. med. G. DHOM

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Die mündliche Prüfung wurde am 2. 4. 1973 abgelegt.

Inhaltsverzeichnis

	Seite
A. Einleitung	1
B. Hauptteil	
I. Material und Methoden	3
II. Ergebnisse	9
1. Körpergewicht	9
2. Nebennieren	11
3. Gonaden	16
3.1. Hoden	16
3.2. Ovarien	17
4. Histometrische Untersuchungen der Zona glomerulosa	19
5. Histometrische Untersuchungen der Zona fasciculata	21
6. Blindversuch	23
7. Histologische Befunde der Zona glomerulosa und fasciculata	27
III. Diskussion	38
1. Körpergewicht	43
2. Nebennieren	44
3. Gonaden	46
4. Zona glomerulosa	47
5. Zona fasciculata	49
IV. Zusammenfassung	60
V. Schrifttumverzeichnis	65
VI. Abbildungen	72
Danksagung	90
Lebenslauf	91

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41547310_0045

A. Einleitung

In der ontogenetischen Entwicklung des Säugetieres werden bestimmte kritische Perioden beschrieben, die für die weitere Entwicklung der Tiere von großer Bedeutung sind. So können Änderungen in den Lebensbedingungen während dieser Perioden Verhaltensänderungen bezüglich des sozialen Verhaltens bewirken, die Lernfähigkeit beeinflussen (SCOTT 1962, 1967), äußere Einflüsse in der frühkindlichen Zeit zur Beeinträchtigung physiologischer Funktionen führen (HOFER 1970).

Eine solche kritische Phase stellt die erste postnatale Lebenswoche dar (DENENBERG 1964). Auch die Stillzeit, die je nach Tierart unterschiedlich ist, muß als solche kritische Phase angesehen werden (KRECEK 1962). Bei der Ratte beträgt die Stillzeit 28 Tage (HAGEMANN 1960). Die Entwöhnungsphase, die einen Teil der Stillzeit darstellt, beginnt bereits nach der 2. Woche und erstreckt sich über 14 Tage (KRECEK 1956, 1961, 1962, 1967). Eine Abkürzung der Entwöhnungsperiode (Premature Weaning im Gegensatz zu Normal Weaning) führt zu vielfältigen und tiefgreifenden Veränderungen im Organismus der Ratte (KRAUS et al. 1961, KOLDOVSKY et al. 1963, POKORNY et al. 1971) und beeinflußt vorwiegend die Funktion der endokrinen Organe wie Thyreoidea

(STRBAK et al. 1969, STRBAK et al. 1970, MACHO et al. 1971), Gonaden (KUBAT et al. 1961 a, KUBAT et al. 1961 b, KRECEK et al. 1967, PALATY 1967), Nebenniere (KRAUS et al. 1967 a, KRAUS et al. 1967 b, ERDÖSSOVA et al. 1969, HROMADOVA et al. 1971).

Die Entwicklung des jungen Säugetieres, bezüglich des Wachstums, des Einsetzens der sexuellen Reife und des Ablaufs der verschiedenen Stoffwechselvorgänge, hängt entscheidend von der Reifung der endokrinen Organe ab.

Da Premature Weaning, nach KRAUS et al. (1967), zu einer Beeinflussung der Corticosteroidproduktion der Nebennierenrinde führt, erschien unserem Arbeitskreis, der sich mit dem Nebennierenwachstum und dabei auftretenden Geschlechtsdifferenzen beschäftigt, in diesem Zusammenhang die Frage interessant, inwieweit Frühentwöhnung das Wachstum der Nebennierenrinde, die körperliche Entwicklung sowie die sexuelle Reifung beeinträchtigt.

B. Hauptteil

I. Material und Methoden

Es wurden insgesamt 240 Sprague-Dawley-Ratten, 120 männliche und 120 weibliche Jungtiere im Alter von der ersten bis zur zwölften Lebenswoche, CD-Inzuchtstamm (Originalabstammung Charles River Farm, USA), aus der Süddeutschen Versuchstierfarm H. Voss, Tuttlingen, verwendet, die im institutseigenen Tierstall aufgezogen wurden.

1.1. Unterbringung der Tiere

Die Unterbringung der Tiere erfolgte in Kunststoffkäfigen bei gleichbleibender Temperatur von 24° C. Die Tiere waren dem natürlichen Tag-Nacht-Rhythmus ausgesetzt.

1.2. Nahrung

Gefüttert wurde das Standard-Trockenfutter der Firma ALTROMIN, 491 Lage, Lippe. Das Trinkwasser war frei zugänglich und enthielt keine Zusätze. Bis zum 16. Tag wurden die Jungtiere gestillt, dann von der Mutter getrennt und auf das oben angegebene Futter umgesetzt.

1.3. Aufzucht

Die Weibchen wurden, sobald sie trächtig waren, einzeln in Käfige gesetzt. Unmittelbar nach der Geburt wurden die Jungtiere gewogen und mit Tusche, später mit Pikrinsäure, gezeichnet. Die Wurfzahl schwankte zwischen 6 und 14 Tieren. Sie wurde nicht reduziert. Würfe mit weniger als 6 Tieren wurden verworfen. Die Jungtiere blieben 16 Tage bei der Mutter und wurden nur zur Kennzeichnung und zum Wiegen dem Käfig entnommen. Am 16. Tag post partum wurden sie abgesetzt und jetzt bis zum 28. Tag täglich gewogen. Danach erfolgte nur noch eine wöchentliche Gewichtskontrolle bis zur 12. Woche. Nach 21 Tagen wurden die Tiere, nach Geschlechtern getrennt, in Gruppen à vier bis fünf Tiere pro Käfig verteilt, wobei Mischung der Würfe vermieden wurde. Die Untersuchungen wurden in den Monaten April bis Juli durchgeführt.

1.4. Entnahme der Organe

Von der ersten bis zur zwölften Woche nach der Geburt wurden pro Woche jeweils 10 Männchen und 10 Weibchen in Äthernarkose getötet und sofort beide Nebennieren sowie die Gonaden entnommen, sogleich von anhängendem Gewebe freipräpariert und gewogen. Die Gewichtsbestimmung erfolgte mit 2 Waagen:

a) für Organe, deren Gewicht über 25 mg lag:
Analysenwaage Typ B 6, Höchstlast 100 g, der Firma Spoerhase AG, Gießen. Die Gewichtsgenauigkeit lag bei 1/10 mg.

b) für Organe, deren Gewicht unter 25 mg lag:
ASE-Torsionswaage Nr. 180 der Firma August Sauter KG, Esslingen. Die Wiegegenauigkeit lag bei 1/20 mg.

Der Vorgang von der Organentnahme bis zum Wiegen dauerte etwa drei Minuten und wurde in den Vormittagsstunden durchgeführt.

1.5. Präparateherstellung

Von den entnommenen Nebennieren wurde anschließend je eine in Bouin'scher Lösung (15 ml Pikrinsäurelösung, 5 ml Formaldehydlösung, 1 ml Eisessig) in Paraffin eingebettet, in Stufen geschnitten und H.E. sowie nach Goldner gefärbt; die zweite in zehnprozentiger Formaldehydlösung fixiert, sodann Gefrierschnitte angefertigt und eine Fettfärbung mit H.S. durchgeführt.

Die Gonaden wurden in Carnoy'scher Lösung (60 ml abs. Alkohol, 30 ml Chloroform, 10 ml Eisessig) fixiert, sodann wie oben weiterbehandelt, H.E. und nach Goldner gefärbt.

2. Mikroskopischer Teil

An den wie oben beschrieben angefertigten Nebennierenschnittpräparaten, mit Färbung nach Goldner, wurde in der Zona glomerulosa und Zona fasciculata jeweils die Zellkerndichte in einem willkürlich festgelegten Zählfeld als relatives Maß für die Zellgröße bestimmt. Hierzu diente ein Lichtmikroskop der Firma Wild, Herbrugg, Schweiz (Vergr. Objektiv 40 : 1, Okular 10 x). Das Okular enthielt ein Raster, bestehend aus 25 Zählquadraten von der Größe je 29,5 x 29,5 μ. Zur Auszählung gelangten Nebennierenschnittpräparate von jeweils fünf männlichen und fünf weiblichen Tieren für den Zeitraum von der ersten bis zur zwölften Woche nach der Geburt. Es wurden insgesamt 120 Schnitte ausgewertet, je 60 Männchen und 60 Weibchen.

2.1. Kerndichtebestimmung in der Zona glomerulosa

Zur Kerndichtebestimmung in der Zona glomerulosa wurde das Rasterfeld so eingestellt, daß der äußere Rand des Zählfeldes mit der Organkapsel zur Deckung kam. Die Kernzahlen in den 5 der Kapsel zunächstliegenden Quadraten wurden ermittelt (Abb. 0.1).

2.2. Kerndichtebestimmung in der Zona fasciculata

Hier wurde das Zählfeld an der Grenze der Zona glomerulosa zur Zona fasciculata aufgesetzt. Ausgezählt wurden die Quadrate der gegenüberliegenden Seite, so daß die Auszählung immer im gleichen Nebennierenrindenfeld innerhalb der Zona fasciculata erfolgte. Pro Präparat und Tier wurden so in der Zona glomerulosa wie auch in der Zona fasciculata jeweils 100 Quadrate ausgezählt, insgesamt 12000 Quadrate, 6000 bei den Männchen und 6000 bei den Weibchen (Abb.02).

3. Berechnungen

Aus den wöchentlichen für männliche und weibliche Tiere gewonnenen Meßwerten für Körpergewicht, Nebennierengewicht, Hoden- und Ovargewicht und aus den ermittelten Kernzahlen zur Bestimmung der relativen Zellkerngröße in der Zona fasciculata und glomerulosa wurde das arithmetische Mittel $\bar{x}$ und die Standardabweichung s errechnet.

Bei der statistischen Prüfung der Ergebnisse im Vorzeichentest nach DIXON und MOOD (bei SACHS 1968) zeigte sich bei einem Signifikanzniveau von 5 %, daß das Körpergewicht der frühzeitig entwöhnten (Praemature Weaning) Männchen ab der 6. Woche und das der frühzeitig entwöhnten Weibchen ab der 4. Woche

signifikant höher lag als das der gleichaltrigen normal entwöhnten Tiere (Normal Weaning NW). Bei Betrachtung der Nebennieren waren bei gleichem Signifikanzniveau von 5 % die Nebennieren der früh entwöhnten Männchen ab der 6. Woche, die der früh entwöhnten Weibchen ab der 4. Woche schwerer als die der Kontrolltiere (Normal Weaning). Beim Vergleich des Hodengewichtes konnte keine signifikante Gewichtsdifferenz zu den Kontrolltieren festgestellt werden. Die Ovarien der frühzeitig entwöhnten Tiere dagegen sind bei einem Signifikanzniveau von 5 % ab der 5. Woche schwerer als die der Kontrolltiere. Die Ermittlung der Meßwerte für die Kernzahl pro willkürlicher Flächeneinheit ergab bei beiden Geschlechtern der früh entwöhnten Tiere in der Zona fasciculata bei einem Signifikanzniveau von 1 % für die Zeit von der 1. bis 12. Lebenswoche niedrigere Kernzahlen pro willkürliche Flächeneinheit und damit größere Fasciculatazellen als bei den Kontrolltieren. Die Bestimmung der Kernzahl pro willkürliche Flächeneinheit in der Zona glomerulosa erbrachte keine signifikante Differenz der Kernzahlen zu den Kontrolltieren.

4. Kontrollgruppen

Als Kontrolltiere dienten uns die Ergebnisse einer vorausgegangenen Versuchsreihe (Inauguraldissertation MALTER, NEUTZLING, 1970; Inauguraldissertation I. STÜRMER 1972) des gleichen Stammes, die ebenfalls im eigenen Institut und unter gleichen Bedingungen aufgezogen wurden. Im Gegensatz zu unseren Versuchstieren betrug hier die Stillzeit volle 28 Tage. Eine tägliche Gewichtskontrolle, zwischen dem 16. und dem 28. Tag, wie dies für unsere Tiere geschah, ist hier nicht erfolgt.

II. Ergebnisse

1. Körpergewicht

Die Abb. 1.1, 1.2 und 1.3 stellen das Körpergewicht frühzeitig entwöhnter Ratten in Abhängigkeit vom Alter für Männchen und Weibchen im Vergleich zu den Kontrolltieren dar. Daraus ist zu ersehen, daß bei etwa gleichen Ausgangswerten in der ersten Lebenswoche das Körpergewicht zur 3. Lebenswoche hin bei beiden Geschlechtern gegenüber den Kontrolltieren abnimmt. Anschließend steigt die Gewichtskurve geringfügig an, jedoch erreichen sowohl Männchen als auch Weibchen noch nach der

5. Lebenswoche nicht das Körpergewicht der Kontrolltiere. Erst ab diesem Zeitpunkt, kurz vor der 6. Lebenswoche, beobachten wir eine Zunahme des Körpergewichtes bei beiden Geschlechtern, das die Werte der Kontrolltiere übersteigt. Bei den Männchen ist eine zunehmende Gewichtsdifferenz zur 10. Lebenswoche zu beobachten, die zwischen der 10. und 11. Lebenswoche kurzfristig schrumpft und zur 12. Lebenswoche wieder ansteigt. Dieser Gewichtsunterschied ist bei den Männchen mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit von 5 % signifikant gegenüber den Kontrollen. Bei den Weibchen verläuft die Körpergewichtskurve der frühzeitig entwöhnten Tiere ab der 6. Lebenswoche bis zum Ende der Beobachtungszeit über der Gewichtskurve der Kontrolltiere. Hier besteht keine so ausgeprägte Gewichtsdifferenz wie bei den Männchen, sie ist jedoch ab der 4. Lebenswoche mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit von 5 % signifikant. Um die 10. Lebenswoche ist eine maximale Gewichtsdifferenz zu beobachten.

Abb. 1,3 zeigt die Körpergewichtsentwicklung der einzelnen Würfe (Mittelwerte) vom 16. Tag, an dem die Tiere von der Mutter abgesetzt wurden, bis zum 28. Tag. In diesem Zeitraum wurde täglich das Gewicht bestimmt. Es zeigte sich am ersten Tag nach dem Absetzen ein Gewichtsrückgang, vermutlich bedingt durch die Umstellung auf eigene Nahrungssuche, am zweiten Tag bereits

ein Gewichtsstillstand und ab dem 18. bis zum 27. Tag eine steigende Gewichtsentwicklung.

2. Nebennieren

In Abb. 2.1 ist die Entwicklung des absoluten Nebennierengewichtes in Abhängigkeit vom Alter für frühzeitig entwöhnte Männchen und Weibchen dargestellt. Bis zur 5. Lebenswoche tritt keine Geschlechtsdifferenz in der Nebennierengewichtsentwicklung auf. Erst nach diesem Zeitpunkt nimmt das Gewicht der weiblichen gegenüber der männlichen Nebenniere stark zu. Die Gewichtskurven weichen deutlich auseinander. Dieser steile Gewichtsanstieg der weiblichen Nebenniere erstreckt sich bis zur 7. Lebenswoche. Danach, bis zur 9. Woche, wird die Gewichtszunahme geringer und ist etwa gleich der der Männchen zu diesem Zeitpunkt. Zur 10. Lebenswoche erfährt die weibliche Nebenniere erneut einen Wachstumsschub. Sie ist jetzt etwa ein Drittel schwerer als die männliche. Diese Gewichtsdifferenz bleibt in dieser Höhe bis zum Ende der Beobachtungszeit bestehen. Zwischen der 10. und 11. Lebenswoche tritt eine vorübergehende Gewichtsabnahme bei beiden Geschlechtern auf, die zur 12. Lebenswoche hin von einer weiteren Gewichtszunahme abgelöst wird. Bei den Männchen beobachten wir bis zur 10. Lebenswoche mehr eine lineare Nebennierengewichtszunahme. Danach verläuft

die Gewichtskurve bei bestehender Gewichtsdifferenz parallel der der Weibchen. Der steile Gewichtsanstieg der Nebenniere zwischen 5. und 7. Lebenswoche, wie bei den Weibchen beobachtet, bleibt hier aus.

Den Vergleich zu den Kontrolltieren zeigen die Abb. 2.2 und 2.3. Bis zur 2. Lebenswoche ist die Nebennierengewichtskurve der frühzeitig entwöhnten Ratten mit der normal entwöhnter Ratten nahezu identisch. Der kurzfristige Rückgang des Nebennierengewichts zur 3. Lebenswoche wird bei den Kontrolltieren nicht beobachtet. Zwischen 3. und 4. Lebenswoche ist nur ein minimaler Gewichtsanstieg der Nebenniere der Kontrolltiere, bei beiden Geschlechtern, feststellbar, während das Nebennierengewicht der frühzeitig entwöhnten Männchen und Weibchen kontinuierlich ansteigt und bei den Männchen um die 4. Lebenswoche, bei den Weibchen kurz vor diesem Zeitpunkt, die Nebennierengewichte der Kontrolltiere erreicht. Ab diesem Zeitpunkt ist der Kurvenverlauf bei beiden Geschlechtern deutlich different. Mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit von 5 % ist die männliche Nebenniere der frühzeitig entwöhnten Tiere ab der 5. Lebenswoche schwerer als die der Kontrolltiere. Die Nebennierengewichtskurve der frühzeitig abgestillten Männchen steigt bis zum Ende der Versuchsperiode fast linear an, mit Ausnahme der 10. und 11.

Lebenswoche, wo ein kurzfristiger Gewichtsrückgang beobachtet wird. Im Gegensatz dazu nimmt das Nebennierengewicht der Kontrollmännchen bis zur 7. Lebenswoche langsam zu und erhöht sich fast sprunghaft zwischen der 7. und 8. Lebenswoche von 25,21 mg auf 34,35 mg. Im Anschluß daran sistiert das Nebennierenwachstum kurzfristig und steigt dann zur 11. Lebenswoche nochmals deutlich an. Die Nebennierengewichtskurve reicht hier dicht an die der frühzeitig entwöhnten Tiere heran, sinkt aber anschließend wieder ab, so daß auch in der 12. Lebenswoche noch eine deutliche Gewichtsdifferenz zu dem Nebennierengewicht der frühzeitig entwöhnten Männchen bestehen bleibt.

Bei den Weibchen entwickelt sich ebenfalls um die 4. Lebenswoche eine deutliche Gewichtsdifferenz im Nebennierengewicht zu den Kontrolltieren, indem die weibliche Nebenniere der frühzeitig entwöhnten Tiere mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit von 5 % schwerer als die der Kontrolltiere ist. Im Zeitraum 5. bis 7. Lebenswoche steigert sich das Nebennierengewicht der frühzeitig entwöhnten Weibchen gegenüber den Kontrolltieren um das Dreifache. Etwa zwei Wochen später, von der 7. zur 9. Lebenswoche, entwickelt die Nebenniere der Kontrollweibchen eine sprunghafte Gewichtszunahme, die jedoch nicht so ausgeprägt ist wie die frühzeitig entwöhnter Weibchen. Auch zum Ende der Versuchszeit,

in der 10. Woche, wird bei den frühzeitig entwöhnten Weibchen eine erneute deutliche Gewichtssteigerung beobachtet, während die Nebennierengewichte der Kontrolltiere nahezu konstant bleiben. Zu diesem Zeitpunkt ist die Nebenniere frühzeitig entwöhnter Weibchen im Durchschnitt 37 % schwerer als die der Kontrollweibchen. Die Gewichtsdifferenz wird zur 12. Lebenswoche etwas geringer, bleibt aber deutlich bestehen.

Das relative Nebennierengewicht (Organgewicht, bezogen auf 100 g Körpergewicht) wird in den Abb. 2.4, 2.5, 2.6 dargestellt. Von der ersten bis zur dritten Woche kommt es infolge des stärkeren Wachstums der Nebennieren für beide Geschlechter zu einem stärkeren Anstieg der relativen Nebennierengewichte. Bei den Weibchen reicht dieser Anstieg von 20,9 mg / 100 g Körpergewicht auf 30,9 mg / 100 g Körpergewicht, bei den Männchen von 19,8 mg / 100 g Körpergewicht auf 30,5 mg / 100 g Körpergewicht. Nach der 3. Lebenswoche nimmt das Körpergewicht stärker zu, und wir beobachten einen steilen Rückgang der Gewichtskurven bei beiden Geschlechtern. Das starke Absinken des relativen Nebennierengewichtes erstreckt sich bei den Männchen von der 3. bis zur 6. Lebenswoche und erreicht mit 13,6 mg / 100 g Körpergewicht einen Wert, der das relative Nebennierengewicht der ersten Lebenswoche weit unterschreitet. Beim Vergleich mit den Kontrolltieren ist eine Differenz

zwischen der 4. und 6. Lebenswoche und der 6. und 8. Lebenswoche auffallend. Ab der 8. Lebenswoche ist der Verlauf beider Kurven nahezu identisch. Das relative Nebennierengewicht unserer Männchen bleibt von der 6. bis zur 12. Lebenswoche etwa konstant, das der Kontrolltiere sinkt noch bis zur 7. Lebenswoche ab und erreicht bis zur 8. Woche hin den Erwachsenenwert.

Im Gegensatz zu den Männchen treten bei den Weibchen deutliche Differenzen im Kurvenverlauf des relativen Nebennierengewichtes auf. Bis zur 4. Lebenswoche sind keine Abweichungen zu den Kontrolltieren in der Entwicklung des relativen Nebennierengewichtes zu beobachten. Bei den frühzeitig entwöhnten Weibchen sinkt das relative Nebennierengewicht noch bis zur 5. Lebenswoche ab, bleibt aber immer höher als der Ausgangswert in der ersten Lebenswoche. Ab diesem Zeitpunkt steigt das relative Nebennierengewicht bis zum Ende der Versuchsperiode an, ist allerdings nach der 8. und der 10. Lebenswoche jeweils kurzfristig rückläufig. Der Kurvenverlauf der Kontrolltiere weicht hier deutlich von unseren Tieren ab. Das relative Nebennierengewicht der Kontrollweibchen sinkt ebenfalls bis zur 5. Lebenswoche ab, erreicht dann aber einen konstanten Wert bis zur 7. Lebenswoche und steigt danach wieder auf die Höhe des Ausgangswertes.

Neben einem vorübergehenden Rückgang des relativen Nebennierengewichtes in der 10. Lebenswoche besteht dann ein konstantes Verhältnis zwischen Nebennieren- und Körpergewicht bis zum Ende der Versuchsperiode.

3. Gonadengewichte

3.1. Hodengewicht

Das Gewicht beider Hoden (Abb. 3.1) nimmt bis zur 3. Lebenswoche, absolut gesehen, nur geringfügig zu. Trotzdem wird das Hodengewicht in diesem Zeitraum um das Achtfache gesteigert. Ab der 4. Lebenswoche entwickelt sich eine rasche absolute Gewichtszunahme, die in der 7. Lebenswoche ihren Höhepunkt erreicht. In dieser Wachstumsphase nimmt das Hodengewicht um das Sechzehnfache des Gewichtes der 3. Lebenswoche zu. Nach vorübergehender kurzer Gewichtsabnahme kommt es bis zur 12. Lebenswoche nur noch zu einer geringen Steigerung des Hodengewichtes. Der Vergleich mit den Kontrolltieren ergibt bis zur 6. Lebenswoche einen nahezu identischen Kurvenverlauf. Danach erreichen die Hoden unter größeren Gewichtsschwankungen ihr Endgewicht. Eine deutliche Gewichtsdifferenz zu den Kontrolltieren besteht nicht. Das Hodengewicht bezogen auf 100 g Körpergewicht wird in Abb. 3.2 dargestellt. In den ersten Lebenswochen

zeigt sich ein gleichmäßiges Ansteigen des relativen Hodengewichtes, das in der 7. Lebenswoche, wie auch in der Kurve des Absolutgewichtes zu ersehen, einen deutlichen Gipfel erreicht und dann bis zum Ende des Beobachtungszeitraumes geringfügig abnimmt, entsprechend der stärkeren Körpergewichtszunahme. Die Kurve der Kontrolltiere erreicht etwas später erst, in der 8. Lebenswoche, diesen Gipfel, zeigt aber keine wesentlichen Differenzen zu unseren Versuchstieren.

3.2. Ovargewichte

Das Absolutgewicht beider Ovarien in Abhängigkeit vom Alter im Vergleich zu den Kontrolltieren ist aus Abb. 4.1 zu ersehen. Das Ovargewicht steigt von der 1. - 4. Lebenswoche um das 6-fache an. Zur 5. Lebenswoche hin nimmt die Gewichtsentwicklung wieder deutlich ab. Jetzt treten im histologischen Bild, etwa zur gleichen Zeit, wie dies bei den Kontrolltieren nachweisbar ist, Gelbkörper auf. Im Zeitabschnitt 5. - 7. Lebenswoche tritt abermals eine kräftige Gewichtssteigerung auf. Das Ovargewicht unserer Versuchstiere nimmt von 35,65 mg in der 5. Lebenswoche auf 106,43 mg in der 7. Lebenswoche, also um ca. das Dreifache, zu. Von jetzt ab bis zum Ende der Versuchsperiode entwickelt sich eine signifikante Gewichtsdifferenz zu den Ovarien der Kontrolltiere. So sind

in der 7. Lebenswoche die Ovarien unserer Tiere etwa 3 1/2-mal schwerer als die der Kontrolltiere. Diese Gewichtsdifferenz wird um die 8. Lebenswoche geringer, da zu diesem Zeitpunkt auch bei den Kontrolltieren - bei unseren Weibchen bereits eine Woche früher - der rasche Wachstumsschub beendet ist und eine verzögerte Wachstumsentwicklung eintritt. Durch einen vorübergehenden Rückgang des Ovargewichtes der Kontrolltiere, der bei den frühzeitig entwöhnten Weibchen nicht beobachtet werden kann, stellt sich zur 9. und 10. Lebenswoche erneut eine deutliche Gewichtsdifferenz dar. Gegen Ende der Versuchsperiode nähern sich die Kurven der Ovargewichte wieder an.

Das Relativgewicht der Ovarien ist der Abb. 4.2 zu entnehmen. Bis zur 5. Lebenswoche bestehen keine wesentlichen Verlaufsunterschiede im Kurvenbild. Im Zeitraum 1. - 3. Lebenswoche ist ein sehr steiler Gewichtsanstieg zu erkennen, da in dieser Zeit das Ovar deutlich schneller wächst als das Körpergewicht, in der 3. - 5. Lebenswoche tritt das umgekehrte Bild ein. Ab jetzt, entsprechend dem Ergebnis der absoluten Ovargewichte, entwickelt sich eine Gewichtsdifferenz. Die Ovarien der Kontrolltiere sowie unserer Versuchstiere nehmen gegenüber dem Körpergewicht rascher an Gewicht zu, die Kurve steigt steil an. Diese Entwicklung reicht bei den Kontrolltieren bis zur 8. Lebenswoche.

Zwischen 6. und 7. Lebenswoche, entsprechend dem Absolutgewicht, ist die Relativgewichtszunahme nur gering. Nach der 8. Lebenswoche ist das Kurvenbild vorübergehend rückläufig, steigt zum Ende der Versuchsperiode aber wieder an. Im Gegensatz zu den Kontrolltieren erreichen unsere Tiere eine Woche früher, in der 7. Lebenswoche, das höchste relative Ovargewicht mit 60,34 mg pro 100 g Körpergewicht gegenüber 54,84 mg / 100 g Körpergewicht bei den Kontrolltieren in der 8. Lebenswoche. Danach ist die Körpergewichtszunahme gegenüber der des Ovargewichtes bei beiden Geschlechtern stärker, die Gewichtskurven also rückläufig.

4. Zona glomerulosa

Die Ergebnisse der Auszählung der Zellkerne pro willkürliche Flächeneinheit als Maß für die relative Zellgröße in der Zona glomerulosa sind aus den Anlagen 5.1, 5.2 und 5.3 zu ersehen. Bei der Darstellung der Kernzahlen in Abhängigkeit vom Alter zeigt sich mit zunehmendem Alter eine Abnahme der Kernzahlen für beide Geschlechter, sowohl bei unseren Versuchstieren als auch bei den Kontrolltieren. Bis zur 7. Lebenswoche kommt es bei den frühzeitig abgestillten Ratten zu einer fortlaufenden Verminderung der Kernzahlen und damit zu einer Zunahme der Zellgröße der Glomerulosazellen. Bei den Männchen sinkt die Zahl

der ausgezählten Kerne in diesem Zeitabschnitt um ca. 35 % von 38,12 Kernen / Flächeneinheit in der ersten Lebenswoche auf 24,5 Kerne / Flächeneinheit in der 7. Lebenswoche. Die einzelne Glomerulosazelle vergrößert sich also etwa um ein Drittel. Für die weibliche Nebenniere trifft das Gleiche zu. Auch hier ist eine Abnahme der Kernzahlen von 40,96 in der ersten Lebenswoche auf 26,3 in der 7. Lebenswoche feststellbar, etwa 36 %. Eine Geschlechtsdifferenz ist ebenso wie bei den Kontrolltieren nicht zu beobachten. Ab der 7. Lebenswoche bei den Männchen und ab der 9. Lebenswoche bei den Weibchen treten keine wesentlichen Schwankungen der Kernzahlen mehr auf. Die endgültige Zellgröße ist zu diesem Zeitpunkt erreicht. Im Vergleich zu den normal abgestillten Ratten besteht bei unseren Tieren kein wesentlicher Unterschied im Kurvenverlauf. Lediglich nach der 4. Lebenswoche bei den Männchen, bei den Weibchen eine Woche später, steigen die Kernzahlen der normal entwöhnten Tiere zur 6. Lebenswoche hin kurzfristig wieder an, die Glomerulosazelle wird dabei relativ kleiner. Diese relative Verkleinerung der Glomerulosa fällt mit dem Eintritt der sexuellen Reife zusammen und wird bei den frühzeitig abgestillten Tieren nicht beobachtet.

5. Zona fasciculata

Die Abb. 6.1, 6.2 und 6.3 zeigen die Verhältnisse für die Zona fasciculata. Hier sind die Kernzahlen der Parenchymzellen der äußeren Zona fasciculata pro willkürlicher Flächeneinheit in Abhängigkeit vom Lebensalter für die Nebenniere der männlichen und weiblichen Tiere aufgetragen und in Vergleich zu den Kontrolltieren gesetzt. Der Kurvenverlauf zeigt für beide Geschlechter in dem Beobachtungsraum 1. - 12. Lebenswoche, insgesamt gesehen, eine Verminderung der Kernzahlen pro Flächeneinheit und damit eine Zunahme der relativen Zellgröße. Die Kernzahlen sinken bei den Männchen unserer Versuchstiere um die Hälfte von 22,81 auf 10,96, bei den Kontrollmännchen von 26,28 auf 12,12 Zellkerne pro Flächeneinheit. Die Einzelzelle in der Zona fasciculata nimmt demnach annähernd um das Doppelte zu. Bei den Weibchen zeigt sich noch deutlicher diese Zellgrößenzunahme. Von 23,22 Zellkernen pro Flächeneinheit in der 1. Lebenswoche sinkt die Kernzahl auf 8,36, bei den Kontrollweibchen von 25,56 auf 10,75. Hier beträgt die relative Zellgrößenzunahme unserer Tiere nahezu das Dreifache, bei den Weibchen der Kontrolltiere ist sie deutlich geringer. Mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit von 1 % ist die relative Zellgrößenzunahme größer bei den frühzeitig abgesetzten Tieren als bei den Normaltieren. Ab der 5. Lebenswoche entwickelt sich ein deutlicher Unterschied bei den Männchen. Während

die Kernzahlen der Kontrollmännchen, wie schon in der Zona glomerulosa beobachtet, nochmals ansteigen, dann allmählich bis zur 10. Lebenswoche absinken auf die Erwachsenengröße, kommt es bei den frühzeitig abgesetzten Männchen zu einem raschen Absinken der Kernzahlen zur 7. Lebenswoche hin, was einer deutlichen Einzelzellvergrößerung entspricht. Danach ändert sich die Kernzahl nur noch minimal. Die Erwachsenengröße ist bereits in der 7. Lebenswoche erreicht. Zu diesem Zeitpunkt tritt die deutlichste Differenz zu den Kontrolltieren auf. Die männliche Fasciculatazelle ist zu diesem Zeitpunkt durchschnittlich doppelt so groß als die Fasciculatazelle der Kontrolltiere. Der Kurvenvergleich zeigt einige Abweichungen zu den Kontrollweibchen. Die Abnahme der Kernzahlen pro willkürlicher Flächeneinheit reicht bei den frühzeitig entwöhnten Weibchen bis zur 4. Lebenswoche und steigt zur 5. Woche wieder an. Danach tritt eine rasche Einzelzellvergrößerung auf, ausgedrückt durch eine Kernzahlverminderung von ca. 19 auf ca. 11 Kerne pro Flächeneinheit. Bei den Kontrolltieren scheint dieses Verhalten vorverlegt zu sein um eine Woche. Nach anfänglichem Kernzahlrückgang bleibt die Anzahl der Kerne zur 4. Lebenswoche hin unverändert und sinkt dann zur 5. Lebenswoche von 21 auf 15 nicht so stark wie bei unseren frühentwöhnten Tieren. In dem

folgenden Kurvenabschnitt treten sehr wesentliche Unterschiede im Verhalten der Zellgröße der Fasciculatazelle der früh entwöhnten Tiere zu den Kontrolltieren auf. Während bei unseren Versuchstieren die Kernzahl ab der 7. Lebenswoche bis zum Ende der Versuchszeit fast unverändert zwischen 8 und 9 Kernen pro Flächeneinheit sich bewegt, nimmt die Zahl der Zellkerne bei den Weibchen der Kontrolltiere von der 5. zur 7. Lebenswoche von 15 auf 19 zu und sinkt dann in der 8. Lebenswoche auf etwa 12 ab. Von da an, etwa 2 Wochen später, ist offenbar auch bei den Kontrolltieren die endgültige Zellgröße erreicht, die Kernzahlen bleiben aber bis zum Ende der Versuchsperiode höher als die der frühzeitig entwöhnten Weibchen. Es ist offenbar eine relative Zellhypertrophie der Fasciculatazellen der frühzeitig abgestillten Weibchen und Männchen eingetreten.

6. Blindversuch zur lichtmikroskopischen Geschlechtsbestimmung der Nebennierenrinde der Ratte

Bei 140 Goldner gefärbten Nebennierenpräparaten zwischen dritter und zwölfter Lebenswoche haben wir die Geschlechtskennzeichnung mit einem undurchsichtigen Tesafilmstreifen überklebt. Ohne Mitwirkung des Untersuchers und ohne Rücksicht auf das Alter der Tiere wurden die Präparate gemischt

und wahllos in einen Präparatekasten gestellt.
Der Untersucher kennzeichnet das auf Grund des histologischen Nebennierenrindenbefundes festgestellte Geschlecht auf dem Filmstreifen. Das Ergebnis des Blindversuchs zeigt die umstehende Tabelle. Erst nach der 8. Lebenswoche ist eine 85 - 93 %-ige Treffsicherheit feststellbar.

Dagegen konnten DHOM et al. (1971) durch einen in gleicher Weise durchgeführten Blindtest an den Kontrolltieren bereits ab der 4. Woche mit einer Treffsicherheit von 93 % die richtige Geschlechtsdiagnose treffen (s. Tab. 2).

Die geringere Trefferquote bei unseren Versuchstieren muß darauf zurückgeführt werden, daß bei den frühzeitig abgestillten Ratten vor allem in der 5. und 6. Lebenswoche das histologische Bild des Männchens deutlich dem des Weibchens angeglichen ist. Die von DHOM et al. (1971) beschriebenen Charakteristika des Geschlechtsdimorphismus an der äußeren Fasciculatazone lassen sich zu diesem Zeitpunkt nicht so eindeutig abgrenzen, wie dies bei den Kontrolltieren der Fall ist.

Tabelle 1: Frühzeitig entwöhnte Ratten

Alter (Lebenswoche)	Richtige Geschlechtsdiagnose	Falsche Geschlechtsdiagnose	Gesamtzahl der ausgewerteten Präparate
III	7	7	14
IV	10	4	14
V	7	7	14
VI	9	5	14
VII	12	2	14
VIII	9	5	14
IX	13	1	14
X	12	2	14
XI	12	2	14
XII	13	1	14
Gesamtzahl ohne 3. Lebenswoche	97	29	126

Tabelle 2: Normal entwöhnte Ratten (aus DHOM et al. 1971)

Alter (Lebenswoche)	Richtige Geschlechtsdiagnose	Falsche Geschlechtsdiagnose	Gesamtzahl der ausgewerteten Präparate
III	10	8	18
IV	24	2	26
V	27	1	28
VI	26	4	30
VII	16	2	18
VIII	19	-	19
IX	9	1	10
X	15	-	15
XI	14	2	16
XII	14	1	15
Gesamtzahl ohne 3. Lebenswoche	164	13	177

7. Histologische Befunde

Alter: 1 Woche

Männchen: Recht breite bindegewebige Organkapsel, schmale, nicht überall gut abgrenzbare Glomerulosa. Die Fasciculata ist gekennzeichnet durch Zellen mit etwas breiterem, hellerem Cytoplasma, läßt aber die gehörige Säulenstruktur kaum je deutlicher hervortreten. Blasse Zellhaufen im Mark. Zahlreiche Mitosen. Nur mäßiger Lipoidgehalt der Nebennierenrindenzellen. Deutlicher ausgeprägt in der Glomerulosa als in der Fasciculata und am deutlichsten in einem schmalen Zellband zwischen innerer Fasciculata und Mark. Zwischen Glomerulosa und Fasciculata eine sudanophobe, recht breite Zone.

Weibchen: Wieder deutlich erkennbare bindegewebige Organkapsel mit nur stellenweise abgrenzbarer Glomerulosa. Zahlreiche Mitosen. Die Fasciculatazellen ohne die deutliche Säulenstruktur wieder mit etwas breiterem blasserem Cytoplasma, als es die Zellen der Glomerulosa aufweisen. Im Fettschnitt keine Unterschiede gegenüber den Männchen: Lipoidablagerungen insgesamt spärlich, hauptsächlich in der Glomerulosa und in einem schmalen Zellband zwischen Fasciculata und Mark. Wieder deutliche sudanophobe Zone zwischen Glomerulosa und Fasciculata, die auch insgesamt zelldichter ist.

Alter: 2 Wochen

Männchen: Etwas deutlichere, jetzt praktisch überall durchlaufende Glomerulosa von noch wechselnder Breite. Die Fasciculatazellen sind gegenüber den Zellen der Glomerulosa noch immer etwas kompakter. Auch im Vergleich zur 1. Woche hat man hier den Eindruck, als sei das Cytoplasma kompakter und weniger hell und aufgelockert. Gegenüber der 1. Woche vermehrter Lipoidgehalt, besonders auffällig in der Fasciculata. Eine schmale sudanophobe Zone trennt Glomerulosa von Fasciculata, die Glomerulosa hat immer noch am meisten Lipoidsubstanzen gespeichert.

Weibchen: Auch hier breitere, jetzt praktisch überall durchlaufende Glomerulosa. Die Fasciculatazellen kompakt und dicht stehend, oft kompakter in ihrer Grundstruktur des Cytoplasmas als die Glomerulosazellen. Zahlreiche Mitosen. Im Fettschnitt die gleiche Lipoidverteilung wie bei den Männchen.

Alter: 3 Wochen

Männchen: Die Glomerulosa erscheint nicht nennenswert verbreitert, die Fasciculatazellen haben jetzt teilweise ein etwas mehr aufgelockertes Cytoplasma, besonders in den äußeren Anteilen. Immer wieder sieht man reichlich Mitosen. Erstmalig

enthält die Fasciculata jetzt mehr Lipoidsubstanzen als die Glomerulosa, weil der Lipoidgehalt der Glomerulosa abgenommen hat. Die sudanophobe Zone zwischen Glomerulosa und Fasciculata bleibt erhalten.

Weibchen: Wieder gut erkennbare durchreichende Glomerulosa. Kompakte, in den äußeren Anteilen der Fasciculata helle Zellen, abschnittsweise mit recht gut erkennbarer Säulenstruktur. In den inneren Fasciculataanteilen bleibt das Cytoplasma kompakt. Immer wieder sieht man Mitosen. Auch hier überwiegend jetzt der Lipoidgehalt der Fasciculata, weil die Glomerulosa ihren Lipoidgehalt weitgehend verloren hat. Die Glomerulosazellen sind auch hier insgesamt heller als die Fasciculatazellen in ihrem Cytoplasma, teilweise erreichen die äußeren Fasciculatazellen einen gleichen Grad der Cytoplasmaauflockerung.

Von der bei den Kontrolltieren im gleichen Alter jetzt erstmals teilweise und noch etwas unsicher auftretenden Geschlechtsdifferenz im Bereich der äußeren Fasciculata ist bei den vorzeitig entwöhnten Tieren noch nichts zu sehen.

Alter: 4 Wochen

Männchen: Die Glomerulosa stellt sich wieder als schmales Band mit Zellen dar, die ein lockeres Cytoplasma aufweisen.

In der Fasciculata, auch in deren äußeren Anteilen, haben die Zellen oft ein deutlich aufgelockertes Cytoplasma. Die typischen, scharf abgrenzbaren Lipoidvacuolen sind meist nicht zu sehen. Mitosen kommen noch vor. Keine Veränderungen der Lipoidverteilung gegenüber der vorhergehenden Altersstufe.

Weibchen: Gruppen von Zellen der äußeren Fasciculata können ein deutlich aufgelockertes Cytoplasma aufweisen. In anderen Arealen ist es aber noch recht kompakt. Keine dieser beiden Zelltypen läßt aber Lipoidvacuolen erkennen. So ergeben sich keine eindeutigen, regelmäßigen Unterschiede zu den Männchen der gleichen Altersgruppe dieser Versuchsserie. Dies gilt auch für die Lipoidverteilung. Dabei können in der Glomerulosa fleckförmig lipoidfreie Areale angetroffen werden, die Hauptmasse der Lipoide trifft man in der Fasciculata. Die Grenze zwischen Glomerulosa und Fasciculata ist durch eine sudanophobe Zone gekennzeichnet.

Vor allem auf Grund der Befunde bei den vorzeitig entwöhnten Männchen ist auch in dieser Altersstufe noch keine regelmäßig zu beobachtende und sicher reproduzierbare Geschlechtsdifferenz in der äußeren Fasciculata erkennbar, die bei der Kontrollserie in dieser Altersstufe schon regelmäßig hervortritt.

Alter: 5 Wochen

Männchen: Wieder haben die Männchen besonders in ihren äußeren Fasciculataanteilen in großen Zellarealen ein auffallend blasses, locker strukturiertes Cytoplasma ohne die typischen scharf abgrenzbaren Lipoidvacuolen. Die Zellgrenzen sind gut erkennbar. Die Säulenstruktur der Fasciculata ist überall durchgängig. Die Glomerulosa kann teilweise verschmälert, manchmal nur 3 Zelllagen stark sein. In manchen äußeren Fasciculata-Abschnitten sowie vor allem in den inneren Anteilen ist das Cytoplasma der Zellen kompakt, Lipoidvacuolen sind hier aber nicht nachweisbar.
Weibchen: Die Weibchen lassen jetzt deutlich einen hellen, spongiocytären Zelltyp in der äußeren Fasciculata erkennen. Dabei sind die Zellgrenzen gut auszumachen, einzelne Vacuolen sind in den Zellen nicht abgrenzbar. Das Cytoplasma erscheint aber insgesamt nicht heller als bei den Männchen. Die Säulenstruktur ist in gleicher Weise wie bei den Männchen jetzt gut ausgeprägt. Auch hier können in manchen Abschnitten die Fasciculatasäulen die Glomerulosa scheinbar verdrängen, die dann nur noch einzelne Zellagen dick und insgesamt verschmälert ist. Auch in der Glomerulosa keine auffälligen Unterschiede zu den Männchen. Auch bei der Lipoiddarstellung.

Im Gegensatz zu den normal entwöhnten Tieren, die in der 5. Lebenswoche eine voll ausgeprägte Geschlechtsdifferenz aufweisen,

ist dieser Befund bei den vorzeitig entwöhnten Tieren nicht sicher zu erheben. Das liegt vor allem daran, daß die Männchen vielfach den hellen, spongiocytären Zelltyp normaler Weibchen erkennen lassen. Bei den früh entwöhnten Weibchen dagegen ist außer dem vereinzelt auftretenden Befund einer progressiven Transformation der Glomerulosa kein Unterschied zu normalen Tieren erkennbar.

Alter: 6 Wochen

Männchen: In diesen Präparaten sieht man meist eine regelrechte, durchgehende Glomerulosa mit blassen, hellen Zellen von meist 3 bis 5 Zellagen Dicke. Die Zellen der äußeren Fasciculata haben wieder ein auffallend blasses Cytoplasma, jetzt lassen sich aber erstmalig in diesem hellen Cytoplasma scharf abgrenzbare Vacuolen erkennen, oft in den Randpartien der Zellen. Abschnittsweise findet man aber auch ein kompakt granuläres Cytoplasma in der äußeren Fasciculata mit gut erkennbaren Cytoplasma-Vacuolen. In der inneren Fasciculata ein kompaktes Cytoplasma ohne Vacuolen. Die Ablagerung von Fettsubstanzen in die scharf begrenzten Vacuolen wird auch im Fettschnitt deutlicher. Dieses Bild ist aber keineswegs bei allen Männchen ausgeprägt. Bei manchen sieht man wieder einen blassen Zelltyp in

der äußeren Fasciculata vorherrschen ohne gut abgrenzbare Lipoid-Vacuolen im Paraffin-Präparat.

Weibchen: Bei den Weibchen herrscht jetzt eigentlich generell ein blasser, spongiocytärer Zelltyp vor mit deutlich hervortretenden Zellgrenzen. In dieser Altersstufe kann man in allen Präparaten eine wechselnd breite, aber immer durchgehende Glomerulosa nachweisen.

Beim Vergleich mit der Kontrollgruppe normal entwöhnter Tiere wird deutlich, daß vor allem die vorzeitig entwöhnten Männchen histologisch so oft oder in so großen Arealen den blassen, hellen, spongiocytären Zelltyp normaler Weibchen aufweisen, daß innerhalb der Serie vorzeitig entwöhnter Tiere auch zu diesem Zeitpunkt noch keine jederzeit reproduzierbare und sicher feststellbare Geschlechtsdifferenz histologisch erkennbar wird, obwohl die Männchen der vorzeitig entwöhnten Tiere jetzt manchmal trotz des hellen spongiocytären Zelltyps einzelne gut abgrenzbare Vacuolen auch in diesen Zellen erkennen lassen.

Alter: 7 Wochen

Männchen: Die Männchen zeigen wieder große Inseln heller, spongiocytärer Zellen in der äußeren Fasciculata. Abschnittsweise finden sich aber Inseln von Zellen mit einem sehr kompakten

Cytoplasma, das dann zahlreiche und gut erkennbare scharf abgrenzbare Lipoid-Vacuolen enthält. Dadurch entsteht ein von Gesichtsfeld zu Gesichtsfeld stark wechselndes Bild, das abschnittsweise den für die Männchen typischen, aus der Kontrollserie bekannten Aspekt aufweist, in anderen Abschnitten aber das Bild normaler Weibchen erkennen läßt. Die Glomerulosa kann jetzt durch eine säulenartige Anordnung der Zellen mit blassem, hellem Cytoplasma in manchen Abschnitten "aufgebraucht" erscheinen.

Weibchen: Hier sieht man durchgehend den hellen, spongiocytären Zelltyp normal entwöhnter Tiere. Wieder können aber blasse Säulen von Fasciculatazellen bis praktisch unter die Bindegewebskapsel reichen, so daß an manchen Stellen eine Glomerulosa nicht abgrenzbar ist. In Fettschnitten kann man keine Geschlechtsdifferenz und keine sichere Differenz der Lipoid-Verteilung nachweisen zwischen den Geschlechtern.

Alter: 8 Wochen

Männchen: Häufiger als in der Vorwoche zeigen die Männchen in ihrer äußeren Fasciculata nahezu ausschließlich einen hellen, spongiocytären Zelltyp mit klar hervortretenden Zellgrenzen.

Manchmal sind darin Gruppen von Fettvacuolen im Paraffinschnitt abgrenzbar. Beim Vergleich mit Kontroll-Männchen aus der Gruppe normal entwöhnter Tiere wird aber deutlich, daß wieder der Zelltyp mit dichtem, kompaktem Cytoplasma und scharf abgrenzbaren Lipoid-Vacuolen so selten oder in so kleinen Arealen auftritt, daß im Blindversuch die Präparate der Versuchsserie meist falsch klassifiziert (als Präparate von Weibchen angesprochen) werden. In der inneren Fasciculata sieht man dagegen den kompakten Zelltyp mit allerdings meist kaum erkennbaren Lipoid-Vacuolen. Abschnittsweise kann wieder die Glomerulosa kaum erkennbar und durch Säulenstrukturen mit blassen, spongiocytären Zellen ersetzt sein. An anderen Stellen ist sie dagegen von normaler Breite und zu erkennen.

Weibchen: Hier herrscht jetzt wieder der blasse, spongiocytäre Zelltyp der äußeren Fasciculata vor. Auch hier sind aber manchmal in einem blassen Cytoplasma zahlreiche Lipoid-Vacuolen erkennbar. Wieder ist manchmal die Glomerulosa durch Säulenstrukturen blasser, heller Zellen ersetzt, in anderen Abschnitten aber gut abgrenzbar und von normaler Breite. In den inneren Fasciculataanteilen besteht ein Zelltyp mit dichtem, kompaktem Cytoplasma und kaum erkennbaren Lipoidstrukturen, nicht überall ist eine Geschlechtsdifferenz erkennbar, auch kein Unterschied zu den normal entwöhnten Weibchen.

Alter: 9 Wochen

Männchen: Die Glomerulosa stellt sich jetzt als wechselnd gut erkennbares, etwas unterschiedlich breites Band heller Zellen dar. In der äußeren Fasciculata sieht man zumeist zahlreiche gut abgrenzbare Lipoid-Vacuolen in einem unterschiedlich aufgelockerten Cytoplasma. In den inneren Fasciculata-Schichten wird das Cytoplasma kompakt und läßt keine Vacuolen erkennen. Im Vergleich zu normal entwöhnten Männchen erscheinen die äußeren Fasciculatazellen hier größer und in ihrem Cytoplasma blasser strukturiert (entsprechend mehr dem spongiocytären Zelltyp normaler Weibchen). Mit dem Unterschied der z. T. zahlreichen wechselnd gut abgrenzbaren Lipoid-Vacuolen. Die Glomerulosa ist als wechselnd breites Band heller, blasser Zellen meist gut erkennbar.

Weibchen: Hier finden sich jetzt meist sehr große Zellen mit breitem Cytoplasma, das blaß und locker strukturiert dem spongiocytären Zelltyp entspricht. Im Vergleich zu Weibchen der normal entwöhnten Kontrollserie hat man teilweise den Eindruck, daß die Zellen dieser Versuchsgruppe noch größer sind. Wieder ist die Glomerulosa als wechselnd breites, manchmal sehr schmales Band von Zellen mit blassem Cytoplasma erkennbar.

Alter: 10 - 12 Wochen

Bei den Männchen in diesen 3 Altersgruppen sieht man ein von Gesichtsfeld zu Gesichtsfeld wieder wechselnd aufgelockertes Cytoplasma, jetzt meist mit gut abgrenzbaren Lipoid-Vacuolen. Das Glomerulosaband ist wechselnd breit, manchmal nur 1 bis 2 Zellagen stark, vereinzelt reichen Säulenstrukturen der Zellen vom Fasciculata-Typ bis unmittelbar unter die Kapsel als Zeichen einer sog. progressiven Transformation.

Die Weibchen dieser Altersgruppen zeigen einen auffallend großen, hellen, spongiocytären Zelltyp nahezu regelmäßig ohne erkennbare Lipoid-Vacuolen im Cytoplasma. Auch hier kommen vereinzelt Abschnitte progressiv transformierter Glomerulosa-Anteile vor.

III. Diskussion

Das junge Säugetier durchläuft während seines Heranwachsens verschiedene Phasen, sog. "critical periods", in denen Änderungen der Lebensbedingungen auf die Entwicklung bestimmter physiologischer Funktionen entscheidenden Einfluß haben können (SCOTT 1962, 1967, HOFER 1970, DENNENBERG 1964, DENNENBERG et al. 1967, LEVINE 1967).

Neben Geburt, sexueller Reifung sowie äußeren Faktoren wie Umgebung, Klima stellt die Entwöhnungsphase im Rahmen der Stillzeit eine solche Phase dar (KRECEK et al. 1956, KRECEK 1962, KRECEK 1967).

Während dieser Zeit, in der das junge Säugetier im Schutze des Nestes allein auf die Ernährung durch die Muttermilch angewiesen ist, entwickelt sich das Tier so weit, daß nach Abschluß dieser Periode (Normal weaning Period) eine Nahrung, abweichend von der Zusammensetzung der Muttermilch, aufgenommen werden kann (KRECEK 1967, KOLDOVSKY et al. 1961, KRAUS et al. 1961).

Bei der Ratte beträgt dieser Zeitraum etwa 4 Wochen. Der Zeitabschnitt vom 16. - 28. Tag innerhalb der Stillperiode wird als Entwöhnungsphase bezeichnet (KRECEK 1962). Eine Reduzierung

der Gesamtstillzeit auf 16 Tage und eine damit erfolgte drastische Verkürzung der Entwöhnungsphase wird von den Jungtieren gerade noch überlebt (KRAUS et al. 1961, KRECEK 1962, 1967). Eine solche Frühentwöhnung (Premature weaning), die eine erhebliche Veränderung im Fett- und Elektrolytmetabolismus mit sich bringt (KOLDOVSKY et al. 1961, KRECEK 1967, KRAUS et al. 1961, KRECEK et al. 1961), führt zu einer Beeinflussung der Funktion verschiedener Organe, vorwiegend endokriner Organe, als auch verschiedener Gewebe.

So neigen frühzeitig entwöhnte Ratten häufiger zu Erosionen der Magenschleimhaut (ERDÖSOVA et al. 1967; WIENER 1967), zu einer Abnahme der Androgenaktivität (KRECEK et al. 1967), zu einer Beeinflussung der Spermiogenese (KUBAT et al. 1961 a, KUBAT et al. 1961 b), zu einer Zunahme des Schilddrüsenhormons (STRBAK et al. 1969, 1970; MACHO et al. 1971) und in diesem Zusammenhang zu einer Abnahme bestimmter Enzymaktivitäten in der Leber (MACHO et al. 1970). Frühentwöhnung führt zu einer Entwicklungsstörung des ZNS (NOVAKOVA 1967, NOVAKOVA et al. 1969, POKORNY et al. 1971).

Im Gegensatz dazu wird eine Abnahme der Corticosteroidproduktion der Nebenniere nach Frühentwöhnung beobachtet. KRAUS et al. (1967) konnten bei vergleichenden Untersuchungen an

normal abgestillten (28 Tage Stillperiode) und frühzeitig entwöhnten (16 Tage Stillperiode) Ratten, die normale Trockenkost bekamen, eine unterschiedliche Corticosteroidproduktion, die durch Inkubation der Nebenniere in vitro gemessen wurde, feststellen. Ebenso beeinflußt eine Frühentwöhnung die Corticosteronproduktion nach ACTH-Gabe. Sie wählten zur Messung der Corticosteronproduktion vier Zeitpunkte, die jeweils wichtige Stufen in der Entwicklung des Organismus darstellen. So untersuchten sie die Corticosteronproduktion am 23. Tag, nachdem die Tiere sieben Tage von der Mutter abgesetzt waren, am 30. Tag, dem Zeitpunkt, an dem die Stillperiode normalerweise beendet ist, am 45. Lebenstag, da zu diesem Zeitpunkt die Geschlechtsreife eintritt, und nach 90 Tagen, zu einem Zeitpunkt, da die Tiere ausgewachsen sind.

Bei den Normaltieren nahm die Corticosteronproduktion vom 23. bis zum 30. Tag gering zu. Eine Geschlechtsdifferenz bestand nicht. Erst mit dem Eintritt der sexuellen Reife werden geschlechtsdifferente Werte gemessen. Die Corticosteronproduktion der Weibchen steigt gegenüber der der Männchen stark an. Dieser Unterschied bleibt bis zum Erwachsenenalter in etwa gleichem Maße bestehen.

Der Vergleich frühzeitig entwöhnter Ratten mit normal entwöhnten Tieren zeigt, daß am 23. Tag die Corticosteronproduktion für beide Geschlechter sich um über die Hälfte gegenüber den Kontrolltieren vermindert hat. Am Ende der normalen Stillperiode, nach 30 Tagen, stieg die Corticosteronproduktion wieder an, blieb aber auch jetzt noch unter dem Wert, der für die Kontrolltiere gemessen wurde. Zur Zeit der Geschlechtsreife, wenn eine geschlechtsdifferente Corticosteronproduktion nachweisbar ist, übersteigt die Corticosteronproduktion der Männchen die der Kontrolltiere, während sie bei den Weibchen auch hier noch deutlich hinter den Meßwerten für die normal entwöhnten Weibchen zurück bleibt. Im Erwachsenenalter, nach 90 Tagen, besteht bei den Männchen eine weitgehende Angleichung an die Werte der Kontrolltiere, während die Kontrollweibchen auch hier immer noch eine höhere Produktion des Corticosterons als die frühzeitig entwöhnten Tiere aufweisen.

Frühzeitig abgestillte Ratten zeigen am 23. Lebenstag, 30 Minuten nach der Injektion von ACTH, eine deutlich erhöhte Corticosteronproduktion gegenüber normal abgestillten Ratten. Am 45. Lebenstag wird auch hier eine geschlechtsdifferente Entwicklung beobachtet. 30 Minuten nach ACTH-Gabe liegt die Corticosteronproduktion der Männchen niedriger als bei den Kontrolltieren, die frühzeitig abgestillten Weibchen erreichen eine höhere Corticosteron-

produktion als normal entwöhnte Tiere, die nach 60 Minuten allerdings deutlich unter den Wert der Kontrolltiere absinkt (KRAUS et al. 1967).

Die in gleicher Weise durchgeführten Untersuchungen zur Bestimmung der Aldosteronproduktion ergaben eine erniedrigte Produktion von Aldosteron am 23. und 30. Lebenstag der frühzeitig entwöhnten Ratten gegenüber den Kontrolltieren. Eine Geschlechtsdifferenz, wie sie bei der Corticosteronproduktion nach 45 und 90 Lebenstagen feststellbar war und wie sie bei den normal entwöhnten Tieren in der Aldosteronproduktion nachweisbar war, wurde hier bei den frühzeitig entwöhnten Tieren nicht festgestellt. Die frühzeitige Entwöhnung hat offenbar zu diesem Zeitpunkt keinen Einfluß mehr auf die Aldosteronproduktion. Nach ACTH-Zufuhr steigt die Aldosteronproduktion der frühzeitig entwöhnten Tiere bei beiden Geschlechtern gegenüber den Kontrolltieren an, und zwar bei 45 Tage alten Tieren stärker als bei 23 Tage alten. Das Bild der Aldosteronproduktion nach 45 Tagen für die frühzeitig entwöhnten Tiere ist dem der Corticosteronproduktion entgegengesetzt (KRAUS et al. 1967).

1. Körpergewicht

Wir können auf Grund unserer eigenen Untersuchungen feststellen, daß eine frühzeitige Entwöhnung Einfluß auf die Körper- und Nebennierengewichtsentwicklung nimmt. Ebenfalls treten im Verlauf des Ovargewichtes Gewichtsdifferenzen zu den Kontrolltieren auf. So beobachten wir bezüglich des Körpergewichtes bereits in der 3. Lebenswoche im Vergleich zu den Kontrolltieren bei beiden Geschlechtern eine Reduktion des Körpergewichtes. Dies ist sicher Folge des vorzeitigen Abstillens der Jungtiere, Umsetzen auf eine andere Kost sowie die Umstellung auf eine veränderte Nahrungszufuhr. Nach einigen Tagen wird dieser Gewichtsverlust rasch wieder aufgeholt. Vor der 6. Lebenswoche, zum Zeitpunkt der sexuellen Reife, tritt gleichzeitig, wie bei den Kontrolltieren beobachtet, erstmals ein Geschlechtsunterschied auf. Die frühzeitig abgesetzten Tiere, hier die Männchen mehr als die Weibchen, entwickeln eine stärkere Körpergewichtszunahme als die Kontrolltiere, die bis zum Erwachsenenalter bestehen bleibt. Nach 12 Wochen weisen die frühzeitig entwöhnten Männchen ein um 18 %, die Weibchen ein um 9 % schwereres Körpergewicht als die Kontrolltiere auf. Die Ursache hierfür könnte u. a. in der frühzeitigen Gewöhnung an die künstliche Nahrung gesehen werden, da diese Nahrung gegenüber der von der Mutter gelieferten Nahrung ständig und immer ausreichend zur Verfügung steht.

Diese Entwicklung des Körpergewichtes konnten auch KRAUS et al. (1967) beobachten. Der Rückgang des Körpergewichtes in der 3. Lebenswoche wird aber offenbar von den frühzeitig entwöhnten Tieren nicht so rasch aufgeholt, wie das bei unseren Tieren der Fall ist. Um die 6. Lebenswoche liegen die Körpergewichte der frühzeitig entwöhnten Tiere für beide Geschlechter bei KRAUS noch unter dem Körpergewicht der Kontrolltiere. Nach 90 Tagen sind frühzeitig entwöhnte Männchen schwerer als normal entwöhnte. Die Körpergewichte der Weibchen haben sich angeglichen.

Die etwas verzögerte Reaktion in der Körpergewichtsentwicklung könnte in dem unterschiedlichen Tiermaterial zu sehen sein. Während wir für unsere Versuche mit Sprague-Dawley-Ratten arbeiteten, verwendeten KRAUS et al. (1967) White Whistar-Ratten.

2. Nebennieren

Im Wachstum der Nebennieren unserer Ratten tritt ein deutlicher Geschlechtsunterschied ab der 5. Lebenswoche auf, etwa zur gleichen Zeit wie dies bei den Kontrolltieren der Fall ist. Vor allem die weiblichen Nebennieren, in geringem Umfang auch die männlichen, entwickeln eine stärkere Gewichtszunahme bis zum Ende der Beobachtungszeit gegenüber den Kontrolltieren. Dabei nimmt die weibliche Nebenniere zwischen der 5. und 7. Lebens-

woche um mehr als das Doppelte ihres Gewichtes zu. Auch gegen Ende der Versuchsperiode wird nochmals eine kräftige Gewichtszunahme beobachtet. Hier besteht eine deutliche Differenz zu den Kontrolltieren. Eine solch starke Zunahme des Nebennierengewichtes wird hier erst später zwischen 7. und 9. Lebenswoche und zur 11. Lebenswoche hin in geringerem Ausmaß beobachtet. Der Gewichtsvergleich der männlichen Nebennieren zeigt keine so deutlichen Differenzen zu den normal entwöhnten Tieren, wie wir das bei den Weibchen beobachten konnten. Ab der 4. Woche wird die Nebenniere der frühzeitig abgestillten Männchen schwerer als die Nebenniere normal abgestillter Männchen. Diese Gewichtsdifferenz besteht bis zum Erwachsenenalter und zeigt sich in der 7. und 9. Lebenswoche am ausgeprägtesten. Insgesamt gesehen bleiben diese Nebennierengewichtsdifferenzen jedoch deutlich hinter den bei den Weibchen zurück. Das höhere Gewicht weiblicher Nebennieren frühzeitig entwöhnter Ratten gegenüber normal entwöhnten Ratten wird auch durch das relative Nebennierengewicht bestätigt. Während bei den Weibchen eine Gewichtsdifferenz auch noch im Erwachsenenalter zu beobachten ist, besteht bei den Männchen eine Gewichtsdifferenz im relativen Nebennierengewicht nur zwischen 5. und 7. Lebenswoche, um den Zeitpunkt des Eintritts der Geschlechtsreife. Die Gewichtsentwicklung des relativen Nebennierengewichtes, die KRAUS et al. (1967) bei

ihren Tieren feststellten, entspricht auch unseren Beobachtungen. Das relative Nebennierengewicht der frühzeitig entwöhnten Weibchen, 45 Tage nach der Geburt, ist deutlich erhöht gegenüber den Kontrolltieren, auch bei den Männchen, wenn auch hier die Gewichtsdifferenz kleiner ausfällt. Nach 90 Tagen gleichen sich relatives Nebennierengewicht der frühzeitig entwöhnten Weibchen und der Kontrolltiere an. Bei den Männchen sinkt das relative Nebennierengewicht gering unter den Wert der Kontrolltiere.

3. Gonaden

Die Gewichtsentwicklung der männlichen Geschlechtsorgane zeigt keine auffallenden Abweichungen gegenüber den Kontrolltieren. Die Gewichtszunahme beider Hoden entspricht in allen Entwicklungsabschnitten der der Kontrolltiere. Dieser Zustand wird durch den Vergleich mit dem relativen Hodengewicht bestätigt. Ebenso wie bei den normal abgestillten Männchen zeigt sich ab der 6. Lebenswoche bei den frühzeitig abgestillten Männchen die volle Spermiogenese.

Zum Zeitpunkt der sexuellen Reifung, um die 5. Lebenswoche, nimmt das Ovargewicht stark zu. Bei den frühzeitig entwöhnten Weibchen verdreifacht sich das Ovargewicht im Zeitraum zwischen 5. und 7. Lebenswoche, während die Kontrollweibchen diesen

Wachstumsschub der Ovarien erst eine Woche später beenden. Der anschließende vorübergehende Wachstumsrückgang der Ovarien bis zur 10. Lebenswoche bei den Kontrolltieren wird bei den frühzeitig abgestillten Weibchen nicht beobachtet. Erste Gelbkörper sind zum gleichen Zeitpunkt wie bei den Kontrolltieren, nach der 5. Lebenswoche, nachweisbar.

4. Zona glomerulosa

In der Zona glomerulosa der frühzeitig entwöhnten Rattennebenniere nimmt die relative Zellgröße in den ersten 6 Lebenswochen ständig zu. Die Anzahl der Zellkerne pro Flächeneinheit sinkt. Ab der 7. Lebenswoche hat die Glomerulosazelle eine konstante Größe erreicht. Die Kernanzahl bleibt bis zum Versuchsende nahezu unverändert, so daß wir daraus schließen können, daß die Zellgröße des Erwachsenentieres, die für eine volle Funktion des Organs notwendig ist, zu diesem Zeitpunkt erreicht ist. Bei beiden Geschlechtern ist die Entwicklung der Größenzunahme der Glomerulosazelle der frühzeitig entwöhnten Tiere der der Kontrolltiere gleich. Es fällt lediglich ein kurzfristiger Kernzahlanstieg der normal entwöhnten Tiere in der 6. Lebenswoche - zur Zeit der Geschlechtsreife - auf, den wir bei der Entwicklung der Glomerulosazelle frühzeitig entwöhnter Tiere nicht feststellen.

KRAUS et al. (1967) verzeichnen bei den frühzeitig entwöhnten Ratten am 23. und 30. Tag post partum eine Verminderung der Aldosteronproduktion um etwa die Hälfte des Ausgangswertes der normal entwöhnten Tiere. Auch eine ACTH-Belastung am 23. Tag nach der Geburt führt bei den frühzeitig entwöhnten Ratten noch zu einer Verminderung der Aldosteronproduktion gegenüber den normal entwöhnten Ratten.

Morphologisch läßt sich anhand unserer Untersuchungen, analog der Differenz der Aldosteronproduktion, zwischen normal und frühzeitig entwöhnten Tieren in den ersten 30 Lebenstagen bezüglich einer Veränderung der relativen Zellgröße der Glomerulosazelle kein Unterschied nachweisen.

Zur Zeit der sexuellen Reife und im Erwachsenenalter tritt keine differente Aldosteronproduktion zwischen normal und frühzeitig entwöhnten Tieren auf (KRAUS et al. 1967). Auch besteht keine Geschlechtsdifferenz. Für diesen Zeitabschnitt beobachten auch wir keine unterschiedliche Entwicklung der Zellgröße der Glomerulosazellen zu den Kontrolltieren. Auch in unseren histologischen Befunden bestehen keine Hinweise auf Veränderungen in dem Zellbild der Glomerulosazelle.

5. Zona fasciculata

In der Zona fasciculata der frühzeitig entwöhnten Tiere läßt sich eine Zunahme der relativen Zellgröße sowohl bei den Männchen als auch bei den Weibchen innerhalb der ersten 7 Lebenswochen erkennen. Nach der 3. Lebenswoche bei den Männchen, bei den Weibchen eine Woche später, steigt zwar die Kernzahl pro Flächeneinheit wieder an, d. h. die Fasciculatazelle wird zu diesem Zeitpunkt etwas kleiner, jedoch setzt danach, etwa mit dem Eintritt der Geschlechtsreife, bei den Weibchen von der 5. zur 6. Lebenswoche, bei den Männchen zur 7. Lebenswoche, eine starke Vergrößerung der Fasciculatazelle ein, die sich auch in einem deutlichen Anstieg des Nebennierengewichtes ausdrückt. Nach dieser Phase der raschen Zellgrößenentwicklung bleibt die Kernzahl pro Flächeneinheit bei beiden Geschlechtern für die restliche Versuchszeit konstant. Die relative Zellgröße des Erwachsenentieres für die Fasciculatazelle dürfte zu diesem Zeitpunkt demnach schon erreicht sein. Die äußere Fasciculatazelle der männlichen Nebenniere zeigt hier zu den Kontrolltieren ein unterschiedliches Verhalten in der Entwicklung der relativen Zellgröße, denn bei den Männchen der Kontrolltiere erfolgt die Größenzunahme der Fasciculatazelle wesentlich langsamer und erreicht erst gegen Ende der Versuchszeit - 11. Lebenswoche - einen konstanten Erwachsenenwert. Auch bei den normal

entwöhnten Weibchen wird die endgültige Zellgröße der Fasciculatazelle etwa 2 Wochen später als bei den frühzeitig entwöhnten Weibchen erreicht. Zusätzlich bleibt zu bemerken, daß sowohl die weibliche als auch die männliche Fasciculatazelle der frühzeitig entwöhnten Rattennebenniere bis zum Ende der Versuchszeit größer bleibt als die der normal entwöhnten Tiere. Ein Geschlechtsunterschied tritt nach der 5. Lebenswoche auf. Die weibliche Fasciculatazelle ist von diesem Zeitpunkt ab größer als die männliche bei den frühzeitig entwöhnten Tieren. Gegenüber den Kontrolltieren tritt eine solche Geschlechtsdifferenz der Zellgröße etwa 2 Wochen später auf. Ab der 7. Lebenswoche bleibt der geschlechtsdifferente Größenunterschied der äußeren Fasciculatazelle bis zum Ende der Versuchsperiode bestehen.

Im histologischen Bild zeigt sich vor allem bei der männlichen Fasciculatazelle ein heller, spongiocytärer Zelltyp, ohne scharf abgrenzbare Lipoidvakuolen. Zellgrenzen sind gut erkennbar. Dieses Bild, das mehr dem der weiblichen äußeren Fasciculatazelle gleicht, läßt sich bei den Männchen bis in die 8. Lebenswoche verfolgen. Insofern ist eine genaue Geschlechtsbestimmung auf Grund des beschriebenen Geschlechtsdimorphismus (DHOM et al. 1971) oft nicht möglich. Dieses Zellbild spricht für eine funktionelle Stimulation, wofür auch die wechselnd ausgeprägten

Befunde einer progressiven Transformation der Zona glomerulosa sprechen (TONUTTI 1942, 1953).

In der 3. Lebenswoche, in der wir einen Rückgang des Nebennierengewichtes der frühzeitig entwöhnten Tiere beobachteten, allerdings ohne Abnahme der relativen Zellgröße der Fasciculatazelle, konnten KRAUS et al. (1967) einen Rückgang der Corticosteronproduktion der früh entwöhnten Ratten um etwa die Hälfte gegenüber den normal entwöhnten Tieren feststellen. Nach 30 Lebenstagen haben sich Corticosteronproduktion der früh und normal entwöhnten Ratten fast wieder angeglichen. Bei Eintritt der Geschlechtsreife - um die 6. Lebenswoche -, wo wir eine sehr starke Zunahme der Fasciculatazellgröße bei beiden Geschlechtern beobachten, was auf eine deutliche Stimulation der Nebennierenrinde hinweist, reduziert sich die Corticosteronproduktion der früh abgesetzten Weibchen gegenüber normal entwöhnten Weibchen nach KRAUS et al. (1967), während die der früh abgesetzten Männchen sogar gesteigert wird, im Vergleich zu den normal abgesetzten Männchen. Dieser Steigerung bei den Männchen steht bei unseren Versuchen bzw. nach unseren histologischen Befunden eine Verschiebung des Zellbildes zu dem weiblichen Fasciculatatyp hin, vor allem um die 5. und 6. Lebenswoche, gegenüber. Unseren Versuchsergebnissen nach wäre

vor allem bei den Weibchen eine gesteigerte Corticosteron-produktion zu erwarten, doch KRAUS et al. berichten hier über einen Rückgang der Produktion des Corticosterons, die auch im Erwachsenenalter noch nicht den Wert der normal entwöhnten Tiere erreicht hat. Bei den frühzeitig entwöhnten Männchen zeigt sich im Erwachsenenalter zwar eine Angleichung der Corticosteronproduktion an die der normal entwöhnten Tiere, doch fanden wir bei unseren Versuchen, daß die Vergrößerung der Fasciculatazelle zugunsten der früh entwöhnten Männchen bis ins Erwachsenenalter bestehen bleibt und infolge der stärkeren Stimulation der Nebennierenrinde auch eine erhöhte Corticosteronproduktion zu erwarten wäre. Die Corticosteronproduktion wurde von KRAUS et al. durch in vitro-Messungen ermittelt, und es erhebt sich die Frage, ob diese in vitro gemessene Corticosteronproduktion in einem direkten Verhältnis zur Zellgröße stehen muß. ERDÖSOVA et al. (1969) bestätigten zwar die Ergebnisse von KRAUS et al. (1967), stellten aber zusätzlich fest, daß zwischen frühzeitig und normal entwöhnten Ratten keine Differenz in der Höhe des totalen Plasma-Corticosteron-Spiegels besteht. Sie konnten nachweisen, daß bei frühzeitig entwöhnten Ratten die biologisch aktive Form des Corticosterons im Plasma, die ungebundene Form, die dem Thymusgewicht relevant ist (GALA et al. 1965), höher als bei normal entwöhnten Tieren

liegt, was andererseits die verminderte ACTH-Freigabe in frühzeitig abgesetzten Ratten (KRAUS et al. 1967) erklären könnte.

All diese quantitativen Ergebnisse und histologischen Befunde weisen offensichtlich auf eine Beeinflussung des Körper- und Organwachstums mit einer deutlichen Stimulierung der Nebennierenrinde durch frühzeitiges Absetzen hin. Diese stressbedingte Situation führt vermutlich zu einer frühen Reaktionsbereitschaft des endokrinen Systems ACTH - Nebennierenrinde (KRAUS et al. 1967). So wird nach Frühentwöhnung eine Zunahme des Schilddrüsenhormons festgestellt (STRBAK et al. 1969, 1970). Vermutlich führt die Unterbrechung der Stillzeit durch Frühentwöhnung zu einer vorübergehenden Verminderung der Jodzufuhr und damit zu einer vermehrten Stimulation der Schilddrüse (STRBAK et al. 1970), die zu einer Steigerung der Thyroid-Hormon-Synthese führt (MACHO et al. 1970).

Die plötzliche Umweltveränderung durch Frühentwöhnung bedingt also eine Mangelsituation, die sich, wie wir beobachten konnten, u. a. in einer anfänglichen Verzögerung des Körper- und Organwachstums zeigt (s. Abb. 1.3). Um die 5. Lebenswoche tritt eine Wachstumsacceleration der Nebenniere auf. Dabei kommt

es zu einer raschen Einzelzellvergrößerung gegenüber den Kontrolltieren im Bereich der äußeren Fasciculata. Dieses überschießende Organwachstum ab der 5. Lebenswoche fällt mit der sexuellen Reife zusammen, wie wir an unseren histologischen Untersuchungen der Gonaden nachweisen konnten. Mit dem Eintritt der Geschlechtsreife kommt es wegen des geschlechtsdifferenten Steroidabbaues in der Leber zu einem stärkeren Wachstum der weiblichen Nebenniere und damit zu einer Gewichtszunahme des Organs (SCHRIEFERS 1969, 1970). Neben dieser Gewichtsveränderung konnten wir bei den frühzeitig abgestillten Ratten eine zusätzliche Gewichtsvermehrung der Nebenniere um mehr als das Doppelte bei den Weibchen, bei den Männchen nicht so ausgeprägt, gegenüber den Kontrolltieren feststellen.

Diese Gewichtszunahme kann einerseits auf einer Hypertrophie des Organs beruhen. Hierbei wäre unter einer zusätzlichen funktionellen zeitabhängigen Belastung eine Vergrößerung der Einzelzelle zu erwarten. Andererseits kann einer Gewichtsvermehrung eine Hyperplasie des Organs zugrunde liegen. Hier wäre eine rasche Zellvermehrung mit gesteigerter Mitoserate zu verzeichnen, entsprechend einem additiven Wachstum.

Histometrisch ließ sich an unseren Versuchstieren, bei beiden Geschlechtern, zu diesem Zeitpunkt eine sprunghafte erhebliche

Vergrößerung der Einzelzelle in der äußeren Fasciculata gegenüber den Normaltieren beobachten. Dies entspricht einer Hypertrophie der Nebennieren. Geht man von dem Gedanken aus, daß einer Organhypertrophie eine funktionelle Belastung des Organs zugrunde liegt, wie das beispielsweise für die Fasciculatazelle beim Eintritt der sexuellen Reife der Fall ist, so müßte die Änderung der Lebensbedingungen unserer Versuchstiere eine solche funktionelle Belastung darstellen, die die nachgewiesene, allerdings relativ spät auftretende Einzelzellvergrößerung erklären könnte.

Ob neben einer Einzelzellvergrößerung noch ein vermehrtes additives (mitotisches) Wachstum stattfindet, muß zunächst offen bleiben und späteren autoradiographischen Untersuchungen vorbehalten sein, wie dies für normal entwöhnte Tiere untersucht wurde (PAPPRITZ 1970).

Weiterhin ist denkbar, daß mit Zunahme der funktionellen Reifung und auf Grund der vorangegangenen Stress-Situation eine weitere Zunahme bzw. Vergrößerung von Zellorganellen, Mitochondrien, Liposomen, Zunahme der Kerngröße, die zu einer Zellvergrößerung führen, eintritt. Genauere Aussagen sind hier nur nach elektronenmikroskopischen Untersuchungen zu treffen.

Bei der unbehandelten wie auch bei der gestressten Ratte ist eine geschlechtsdifferente Corticosteroidkonzentration im Blut wie auch in der Nebenniere bekannt. An der weiblichen Ratte läßt sich ein höheres Corticosteroidniveau nachweisen als bei den Männchen (KITAY 1961, 1963, SKELTON u. BERNARDIS 1966, HALBERG et al. 1959, KRAUS et al. 1967, CRITCHLOV et al. 1963). Für die weibliche Nebenniere wurde eine um das Dreifache gesteigerte Corticosteronproduktion gegenüber der männlichen Nebenniere zum Zeitpunkt der sexuellen Reife festgestellt (KRAUS et al. 1967).

Ab der 4. Lebenswoche ist an der äußeren Fasciculatazelle der Nebenniere eine Geschlechtsdifferenz nachweisbar (DHOM et al. 1971). Histometrisch läßt sich eine Zellhypertrophie der weiblichen Fasciculatazelle gegenüber der männlichen nachweisen. Histologisch enthält die weibliche Zelle ein helles, feingranuläres Cytoplasma und zunehmend größere, deutlich abgrenzbare Fettvakuolen. Die Zellgrenzen treten prägnanter hervor, die der Männchen zeigen ein kompaktes Cytoplasma und zunehmend größere, deutlich abgrenzbare Vakuolen. "Diese relative Zellhypertrophie stellt das morphologische Äquivalent eines geschlechtsdifferenten Steroidmetabolismus dar." (DHOM et al. 1971). Der Geschlechtsunterschied ist auch an der Zellkerngröße nachweisbar.

Die weibliche Zelle enthält ab der 5. Lebenswoche größere Mitochondrien als die männliche (MÄUSLE u. FRÖHLKE 1971). SCHRIEFERS et al. (1970) konnten nachweisen, daß die entsprechende funktionelle Geschlechtsdifferenz im wesentlichen durch eine unterschiedliche Beeinflussung spezieller Enzyme auf den Abbau des Corticosterons durch die Geschlechtshormone in der Leber zu erklären ist.

Histologisch ist an den frühzeitig abgestillten Tieren während der 4. bis 6. Lebenswoche, im Gegensatz zu den Kontrolltieren, eine Geschlechtsdiagnose nicht immer eindeutig zu stellen. Vor allem das Cytoplasma der männlichen Fasciculatazelle enthält zum Zeitpunkt der 4. und 5. Lebenswoche, teilweise bis zur 8. Lebenswoche, noch zahlreiche kleinere Vakuolen und ist von dem Bild der weiblichen Fasciculatazelle nicht eindeutig abgrenzbar. In dem in gleicher Weise wie für die Kontrolltiere durchgeführten Blindtest ergibt sich für die 4. - 8. Lebenswoche eine höhere Fehlerquote bezüglich der Geschlechtsdiagnose als dies bei den Normaltieren der Fall ist.

In diesem Zusammenhang erscheint interessant, daß MÄUSLE (1971) an normal entwöhnten Tieren ein ähnliches Phänomen unter ACTH-Gabe beobachtet hat. Nach Applikation von ACTH trat eine Verwischung der Geschlechtsdifferenz an der

Fasciculatazelle der Nebenniere auf. Das Bild der männlichen Fasciculatazelle glich sich dem des Weibchens an. Diese Verwischung der Geschlechtsdifferenz, durch die sich die männliche Fasciculatazelle der des Weibchens angleicht, die wir an den frühzeitig abgesetzten Tieren in ähnlicher Weise beobachteten, spricht für eine gesteigerte Stimulation unter funktioneller Anforderung. KRAUS et al. (1967) fanden bei frühzeitig abgesetzten Ratten eine erhöhte Reaktionsbereitschaft der Nebenniere auf ACTH. Im Alter von 23 Tagen stieg gegenüber den Kontrolltieren die Corticosteronproduktion in der Nebenniere deutlich an. Nach 45 Tagen bestand eine geschlechtsdifferente Reaktion. Während die männliche Nebenniere weniger an Corticosteron produzierte als die der Kontrolltiere, ist die Produktion in der weiblichen Nebenniere gegenüber den Kontrolltieren noch erhöht.

Es wäre denkbar, daß die frühzeitige Stress-Situation, die unsere Tiere überlebten, einmal durch frühzeitiges Absetzen von der Mutter - Frühentwöhnung - (KRAUS 1967, KOLDOVSKY et al. 1967), zum anderen durch tägliches Wegsetzen aus dem Nest zum Wiegen und Kennzeichnen, das als "Handling" infolge kurzfristiger Wärmeverluste (DENNENBERG 1967, ZARROW 1966, 1968) ebenso eine Stress-Situation darstellt, die Reaktionsbereitschaft der Nebenniere auf Stress erhöht und das Wachstum der Nebenniere im Sinne einer Zellhypertrophie beeinflußt.

Untersuchungen an wild lebenden Ratten, die sicherlich in ihrer Wachstumsphase zahlreichen Stress-Situationen ausgesetzt sind, ergaben ein größeres Nebennierengewicht als dies für Laborratten der Fall ist (MOSIER 1957, ROGER u. RICHTER 1948). Außerdem zeigte sich eine gesteigerte Reaktionsbereitschaft auf ACTH (LEVINE u. TREIMANN 1968). Bei der Aufzucht wilder Ratten im Laboratorium läßt sich in den folgenden Generationen eine Gewichtsabnahme im Nebennierengewicht beobachten (MOSIER 1957). Bei wild lebenden Tieren treten gegenüber Haustieren in der Nebennierenrinde vermehrt Kolloidkörper auf, die offenbar auf eine erhöhte sekretorische Leistung der Nebennieren dieser wild lebenden Tiere hinweisen (GORGAS 1966). SEABLOM (1965) beschreibt eine unterschiedliche Sekretionsleistung von Corticosteron der Nebenniere zwischen wild lebenden Tieren und Haustieren. ROGER et al. (1950) stellen eine geringere Überlebensfähigkeit nach Stress für die adrenalektomierte, wild lebende Ratte gegenüber dem Labortier fest.

Es stellt sich hier die Frage, ob durch frühzeitigen Stress des Labortieres eine Anpassung eintritt und eine Gewichtszunahme der Nebenniere mit einer Zellhypertrophie erfolgt, so wie wir es an unseren Versuchstieren beobachten konnten.

Bei sauber gehaltenen Tieren kann die Ausbildung des lymphatischen Parenchyms als das einfachste morphologisch beurteilbare und - z. B. über die Gewichtsentwicklung der Milz - quantitativ zu ermittelnde individuelle Maß für die endokrine Aktivität der Nebennierenrinde gelten, wenn interkurrente Infekte ausgeschlossen sind und besonders, wenn man mit SPF-Tieren arbeitet. Wir können aus der vorliegenden Versuchsserie über die Ausbildung der lymphatischen Organe keine Aussagen machen, doch sollte bei gleichartigen Versuchen zukünftig darauf geachtet werden.

IV. Zusammenfassung

1. An 240 Ratten im Lebensalter von der 1. bis 12. Lebenswoche wurde überprüft, ob die frühzeitige Entwöhnung der Jungtiere von der Mutter nach dem 16. Lebenstag (premature weaning period) Einfluß auf die körperliche Gewichtsentwicklung sowie auf die Entwicklung der endokrinen Organe Nebenniere und Gonaden hat. Je 10 männliche und weibliche Tiere wurden im Alter von der 1. bis zur 12. Lebenswoche untersucht. Körpergewicht, Nebennieren- und Gonadengewicht wurden in absoluten und relativen Gewichtskurven gegen das Körpergewicht aufgetragen. An 120 Nebennierenschnittpräparaten, nach Goldner

und mit HS gefärbt, wurden histometrische und histologische Untersuchungen in der Zona fasciculata und glomerulosa durchgeführt.

2. Das Körpergewicht der frühzeitig entwöhnten Tiere bleibt bis zur 5. Lebenswoche bei beiden Geschlechtern signifikant hinter dem der Kontrolltiere zurück. In der zweiten Hälfte des Beobachtungszeitraumes - 6. bis 12. Lebenswoche - entwickeln die frühzeitig entwöhnten Tiere gegenüber den normal entwöhnten ein größeres Körpergewicht. In der 12. Lebenswoche sind die Männchen 18 %, die Weibchen 9 % schwerer als die Kontrolltiere. Wie bei normal entwöhnten Ratten zeichnet sich eine geschlechtsspezifische Differenz des Körpergewichtes zwischen Männchen und Weibchen ab der 5. Lebenswoche ab.

3. In der Gewichtsentwicklung der Nebenniere ist ab der 5. Lebenswoche, zum gleichen Zeitpunkt wie bei den Kontrolltieren, eine Geschlechtsdifferenz zu beobachten. Die Gewichtsentwicklung der weiblichen Nebenniere ist gegenüber der männlichen deutlich acceleriert. Frühentwöhnung führt, bei den Weibchen deutlicher als bei den Männchen, ab der 4. bzw. 5. Lebenswoche zu einer stärkeren Gewichtszunahme der Nebenniere gegenüber normal entwöhnten Tieren. Die weibliche

Nebenniere ist in der 10. Lebenswoche etwa ein Drittel schwerer als die der Kontrolltiere. Bei den Männchen sind die Differenzen mit 16 % geringer.

4. Die Gewichtsentwicklung der Hoden entspricht im gesamten Beobachtungszeitraum derjenigen von normal entwöhnten Tieren. Ab der 6. Lebenswoche wird wie bei den Kontrolltieren die komplette Spermiogenese beobachtet.

5. Die starke Gewichtszunahme der Ovarien zum Zeitpunkt der Geschlechtsreife, die zu einer Verdreifachung des Organgewichtes führt, beginnt bei frühzeitig entwöhnten Tieren wie auch bei den Kontrolltieren in der 6. Lebenswoche. Dieser Wachstumsschub endet aber bei den frühzeitig abgesetzten Weibchen bereits in der 7. Lebenswoche, bei den Kontrolltieren eine Woche später. Premature weaning führt zu einer stärkeren Zunahme des Ovargewichtes ab der 6. Lebenswoche gegenüber den Kontrolltieren. Erste Gelbkörper werden zum gleichen Zeitpunkt wie bei den Kontrolltieren nachgewiesen.

6. In der Zona glomerulosa der Nebenniere frühzeitig entwöhnter Ratten nimmt die relative Zellgröße bis zur 6. Lebenswoche zu. Ab der 7. Lebenswoche ist die Erwachsenengröße erreicht.

Ein Geschlechtsunterschied tritt, ebenso wie bei den Kontrolltieren, nicht auf. Histometrisch und histologisch läßt sich in der Zona glomerulosa kein Unterschied zu den normal entwöhnten Tieren nachweisen.

7. In der Zona fasciculata nimmt die relative Zellgröße bei den Männchen um die 7. Lebenswoche, bei den Weibchen um die 5. und 6. Woche, gegenüber den normal entwöhnten Tieren stark zu und erreicht zu diesem Zeitpunkt bereits die Größe des erwachsenen Tieres. Der histologische Geschlechtsdimorphismus der Nebennierenrindenzellen in der äußeren Fasciculata, der sich bei normal entwöhnten Tieren zwischen der 4. und 5. Lebenswoche voll ausprägt, läßt sich nach vorzeitiger Entwöhnung erst nach der 7. Lebenswoche eindeutig und regelmäßig nachweisen. Im Zeitraum zwischen 4. und 7. Lebenswoche zeigt die männliche Fasciculatazelle vielfach den hellen spongiozytären Zelltyp der normalen Fasciculatazelle. Eine deutliche Abgrenzung von Lipoidvakuolen zu einem kompakten Cytoplasma wie bei der männlichen Zelle normal entwöhnter Tiere ist nur vereinzelt im Zeitraum 5. - 7. Lebenswoche zu erkennen.

Die äußere Fasciculatazelle der früh entwöhnten Weibchen reicht zum Teil bis in die Zona glomerulosa und läßt das Bild einer progressiven Transformation der Zona glomerulosa erkennen.

8. Die morphologischen Befunde sprechen dafür, daß eine vorzeitige Entwöhnung eine gesteigerte funktionelle Anforderung des Systems Hypophyse - Nebennierenrinde, möglicherweise mit Acceleration der Reaktionsfähigkeit auf ACTH, darstellt.

V. Schrifttumverzeichnis

CRITCHLOV, V., LIEBELT, R.A., BAR-SELA, M., MOUNTCASTLE, W. and LIPSCOMB, H.S.: Sex difference in resting pituitary-adrenal function in the rat. Am. J. Physiol. 205, 807 - 815 (1963)

DENENBERG, V.H.: Critical periods, stimulus input and emotional reactivity. A theory of infantile stimulation. Psychol. Revue 71, 335 - 351 (1964)

DENENBERG, V.H., BRUMAGHINS, J.T., HALTMEYER, G.C. and ZARROW, M.X.: Increased adrenocortical activity in the neonatal rat following handling. Endocrinology 81, 1047 - 1052 (1967 a)

DHOM, G., v. SEEBACH, H.B. and STEPHAN, G.: Der Geschlechtsdimorphismus der Nebennierenrinde der Ratte. Z. Zellforschung 116, 120 (1971)

DIXON, W.J. and MOOD, A.M.: The statistical sign. test. J. Amer. Statist. Ass. 41, 557 - 566 (1946)

ERDÖSSOVA, R. and KRAUS, M.: Effect of premature weaning on total and biologically active plasma corticosterone in young rats. From the Proc. of the Czechoslov. Physiol. Society, January 22-24, 1969 in Physiol. bohemoslov. 18, 336 (1969)

ERÖSOVA, R. and FLANDERA, V., KRECEK, J. and WIENER, P.: The effect of premature weaning on the sensitivity of rats to experimental erosions of the gastric mucosa. Physiol. bohemoslov. 16, 400 - 406 (1967)

GALA, R.R. and WESTPHAL, U.: Corticosteroid-binding globulin in the rat: studies on the sex difference. Endocrinology 77, 841 - 851 (1965)

GORGAS: Vergleichende Studien zur Morphologie, mikroskopischen Anatomie und Histochemie der Nebennieren von Chinchiloidea und Cavioidea (Caviomorpha Wood 1955). Habilitationsschrift 1966

HAGEMANN, E. und SCHMIDT, G.: Ratte und Maus, Versuchstiere in der Forschung. Walter de Gruyter u. Co., Berlin 1960

HALBERG, F., PETERSON, B.E. and SILBER, B.H.: Phase relations of 24-hour periodicities in blood corticosterone, mitoses in cortical adrenal parenchyma and total body activity. Endocrinology 64, 222 (1959)

HOFER, M.A.: Physiological responses of infant rats to separation from their mothers. Science 168, 71 - 873 (1970)

HROMADOVA, M., MACHO, L., KALOCAI, S. and ALEXANDROVA, M.: The response of prematurely weaned rats to stress. From the Proceedings of the Czechoslovak Physiological Society, June 29 to July 1, 1970. In Physiol. bohemoslov. 20, 65 (1971)

KITAY, J.J.: Sex differences in adrenal cortical secretion in the rat. Endocrinology 68, 818 (1961)

KOLDOVSKY, O., ANDEL, J., DLOUHA, H., FALTIN, J., FLANDERA, V., HAHN, P., KRAUS, M., KRECEK, J., KRECKOVA, J., KUBAT, K., NOVAK, M. and NOVAKOVA, V.: Late effects of early adaptions. In: The effect of premature weaning. Proceedings of the 5th nat. Congres. Czechoslov. physiol. Soc. 133 (1963)

KRAUS, M., ANDEL, J., DLOUHA, H., FLANDERA, V., KRECEK, J., KRECKOVA, J. and ROKOS, J.: The development and length of life of rats weaned normally and prematurely and living on a free choice of electrolyte solutions. Symposium CSAV on Development of Homeostasis. Czechoslov. Acad. Sci., Prague 1961, 117 - 121 (1961)

KRAUS, M., KRECEK, J. and POPP, M.: The development of corticosterone production by the adrenal gland in normally and prematurely weaned rats. Physiol. Bohemoslovaca 16, 2 - 9 (1967)

KRAUS, M., KRECEK, J. and POPP, M.: The development of aldosterone production by the adrenal glands of normally and prematurely weaned rats. Biol. Neonat. 11, 338 - 347 (1967)

KRECEK, J., DLOUHA, H. and KRECKOVA, J.: On problems of the regulation of water intake in newborn mammals. Physiol. bohemoslov. 5, 33 (1956)

KRECEK, J., DLOUHA, H. and KRECKOVA, J.: The effect of vasopressin in the weaning period. In: The proceedings of the 5 the National Congress of the Czechoslovak. Physiological Society, Karloscy Varny 1961, Prague 1963. Publishing House of the Czechoslovak Academy.

KRECEK, J.: The physiology of the weaning period in young mammals. Adv. Biol. Sciences, Praha, 1962

KRECEK, J. and PALATY, V.: The effect of premature weaning on the development of androgenic activity in male rats. Physiol. bohemoslov. 16, 501 - 507 (1967)

KRECEK, J.: The weaning period as a critical period of development. In: The post-natal development of phenotype proceedings of a symposium held in Liblice near Prague, September 18 - 22, 1967, 33 - 44 (1967)

KUBAT, K., FLANDERA, V., HAHN, P. and KOLDOVSKY, O.: The effect of early weaning on spermiogenesis in adult rats. Experientia 17, 467 (1961)

KUBAT, K., KRAUS, M., FABRY, P., HAHN, P., KOLDOVSKY, O., NOVAK, M., PETRASEK, R., PLACER, Z. and SLABOCHOVA, Z.: The effect of early and late weaning to diets of different compositions on spermiogenesis and some biochemical indicators in white rats. Symposium CSAV on Development of Homeostasis Czechoslov. Acad. Sci., Prague 1961, 185 - 190 (1961)

LEVINE, S.: Maternal and environment influences on the adrenocortical response to stress in weanling rats. Science 156, 258 - 260 (1967)

MACHO, L., STRBAK, A. and STRAZOVCOVA, A.: Thyroid and adrenal function in prematurely weaned rats. Physiol. Bohemoslovaca 19, 77 - 82 (1970)

MACHO, L., KNOPP, J., STRBAK, V. and HROMADOVA, M.: The effect of premature weaning on thyroid hormon biosynthesis. From the Proc. of the Czechoslov. Phys. Soc., January 27 - 28, 1971, in: Physiol. bohemoslov. 20, 385 (1971)

MACHO, L., STRBAK, M. and PALKOVIC, M.: The effect of premature weaning on liver enzyme activity. From the Proceedings of the Czechoslov. Physiol. Society, January 28 - 30, 1970, in: Physiol. bohemoslov. 19, 330 (1970)

MÄUSLE, E. und FRÖHLKE, M.: Geschlechtsabhängige Größenunterschiede der Mitochondrien in der Zona fasciculata der Nebennierenrinde der Ratte. Separatum Experientia 27, 700 (1971)

MÄUSLE, E.: Geschlechtsunterschiede in der Ultrastruktur der Nebennierenrinde der Ratte. Z. Zellforschung 116, 136 - 150 (1971)

MALTER, A. und NEUTZLING, W.: Das Gewichtswachstum der innersekretorischen Organe der weißen Ratte in den ersten drei Lebensmonaten. Inauguraldissertation 1970

MOSIER, H.D.: Comparative histological study of the adrenal cortex of the wild and domesticated norway rat. Endocrinology 60, 460 (1957)

NOVAKOVA, V. and SANDRITTER, W.: Total content of RNA in Ganglion cells of CNS in prematurely and normally weaned rats. From the Proceedings of the Czechoslov. Physiol. Society, June 30 to July 2, 1969, in: Physiol. bohemoslov. 18, 500 - 501 (1969)

NOVAKOVA, V.: Premature weaning of the rat: its effect on the higher nervous activity and on the chemical pattern of neurons. In: The postnatal development of phenotype proceedings of a symposium held in Liblice near Prague, September 18 - 22, 1967, 337 - 347 (1967)

PALATY, W.: The effect of premature weaning on the androgenic activity of male rats: A possible role of the epiphysis. In: The postnatal development of phenotype proceedings of a symposium held in Liblice near Prague, September 18 - 22, 1967, 299 - 306 (1967)

PAPPRITZ, G.: Autoradiographische Untersuchungen zur Entwicklung der Nebennierenrinde der Ratte. Symp. Dtsch. Ges. Endokr. 16 (1970)

POKORNY, J., STERC, J. and NOVAKOVA, V.: Exitability changes of the hypothalamo-hippocampo-septal system after premature weaning and starvation during weaning in rats. From the Proceedings of the Chechoslovak. Physiological Society, January 27 - 29, 1971, in: Physiol. bohemoslov. 20, 401 - 402 (1971)

RICHTER, C.P., ROGERS, P.V. and HALL, C.E.: Failure of salt replacement therapy in adrenalectomized recently captured wild Norway rats. Endocrinology 46, 233 - 242 (1950)

ROGER, P.V. and RICHTER, C.P.: Anatomical comparison between the adrenal glands of wild Norway, wild Alexandrine and domestic Norway rats. Endocrinology 42, 46 - 55 (1948)

SACHS, L.: Statistische Auswertungsmethoden. Berlin-Heidelberg-New York, Springer 1969

SCHRIEFERS, H.: Regulationen des Steroidhormonstoffwechsels in der Leber. In: Leber, Endocrinium und Wasserhaushalt. Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 1969

SCHRIEFERS, H., GHRAF, R. und BRODESSER, M.: Geschlechtsspezifika der Biosynthese von Steroidglucoroniden in der mit Testosteron perfundierten Rattenleber. Acta endocrinologica, 63, 59 - 68 (1970)

SCOTT, P.: Critical periods in behavioural development. Science 138, 949 - 957 (1962)

SCOTT, P.: Critical periods for the development of social behaviour in dogs. In: The post-natal development of phenotype proceedings of a symposium held in Liblice near Prague, September 18 - 22, 1967, [illegible] - 32 (1967)

SHABLOM, R.W.: Daily motor activity and corticosterone secretion in the meadow vole. J. Mamm. 46, 286 - 295 (1965)

SKELTON, F.R. and BERNARDIS, L.L.: Effect of age, hypophysectomy and adrenal weights on plasma corticosterone levels following administration of ACTH and stress. Experientia 22, 551 (1966)

STRBAK, V., MACHO, L. and STRAZOVCOVA, A.: Function of the thyroid and adrenal glands in prematurely weaned rats. From the Proc. of the Czechosl. Physiol. Society, January 22 - 24 (1969) in: Physiol. bohemoslov. 18, 371 (1969)

STRBAK, V. and MACHO, L.: The effect of the iodine content of the diet on the activity of the thyroid gland in prematurely weaned rats. From the Proc. of the Czechoslov. Physiol. Society, January 28 - 30, 1970 in: Physiol. bohemoslov. 19, 351 (1970)

STÜRMER, I.: Quantitative Untersuchungen zum Wachstum der Nebennierenrinde der Ratte von der Geburt bis zur Geschlechtsreife. Inauguraldissertation (1972)

TONUTTI, E.: Experimentelle Untersuchungen zur Pathophysiologie der NNR. Verh. dtsch. Ges. Path. 36, 123 - 158 (1953)

TONUTTI, E.: Die Umbauvorgänge in den Transformationsfeldern der Nebennierenrinde als Grundlage der Beurteilung der Nebennierenrindenarbeit. Z. mikr.-anatom. Forsch. 52, 32 (1942)

TREIMANN, D.M. and LEVINE, S.: Plasma corticoid response to stress in four species of wild mice. Endocrinology 84, 676 - 680

WIENER, P.: The effect of premature weaning on gastric lesions in the rat. in: The postnatal development of phenotype proceedings of a symposium held in Liblice near Prague, September 18 - 22, 1967, 387 - 395 (1967)

ZARROW, M., HALTMEYER, G.C., DENNENBERG, V.H. and THATCHER, J.: Response of the infantile rat to stress. Endocrinology 79, 631 - 634 (1966)

ZARROW, M.X., PHILPOTT, J.E., DENENBERG, V.H. and O'CONNOR, W.B.: Localisation of ^{14}C-4-corticosterone in the 2 day old rat and a consideration of the mechanism involved in early handling. Nature, 218, 1264 - 1265 (1968)

VI. ANHANG

- Abbildungen -

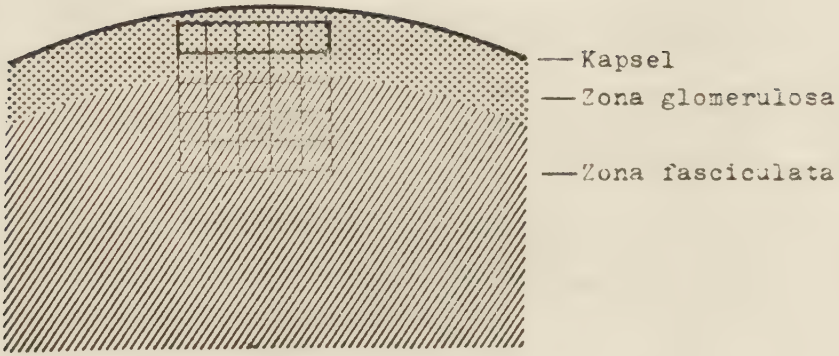


Abb. 0.1

Zur Ermittlung der Kerndichte in der Zona glomerulosa wurde das Meßquadrat unmittelbar unter der Organkapsel aufgesetzt und die der Organkapsel am nächsten liegenden Teilquadrate ausgezählt.

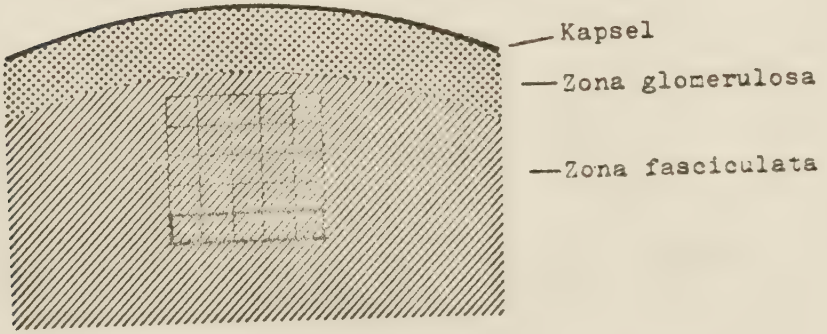


Abb. 0.2

In der Zona fasciculata wurde das Meßquadrat an der Grenze zwischen Zona glomerulosa und Zona fasciculata aufgesetzt und die zur Organmitte liegenden Teilquadrate ausgezählt.

Legenden zu Abb. 1.1 - 1.3

Abb. 1.1:
Körpergewicht in Abhängigkeit vom Alter, Männchen ($x \pm s$)
(Vergleich 16 und 28 Tage Stillperiode)

Abb. 1.2:
Körpergewicht in Abhängigkeit vom Alter, Weibchen ($x \pm s$)
(Vergleich 16 und 28 Tage Stillperiode)

Abb. 1.3:
Darstellung des Körpergewichtes in Abhängigkeit der Zeit
16. - 28. Lebenstag früh entwöhnte Tiere, Mittelwerte pro Wurf.
Die Zahlen bezeichnen die Anzahl der Tiere pro Wurf.

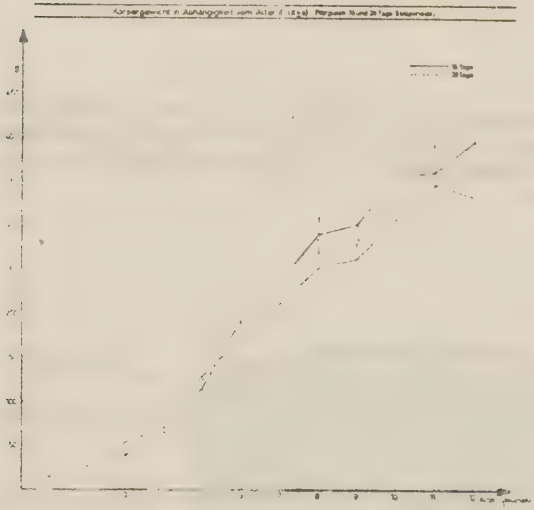


Abb. 1.3

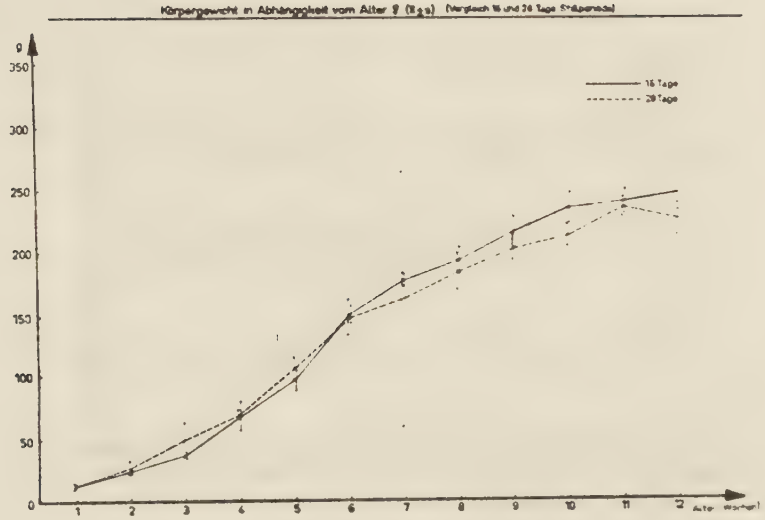

Körpergewicht in Abhängigkeit vom Alter ♀ (Vergleich 16 und 28 Tage Stillperiode)
g
350
300
250
200
150
100
50
0
16 Tage
28 Tage
1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12

Abb. 1.2

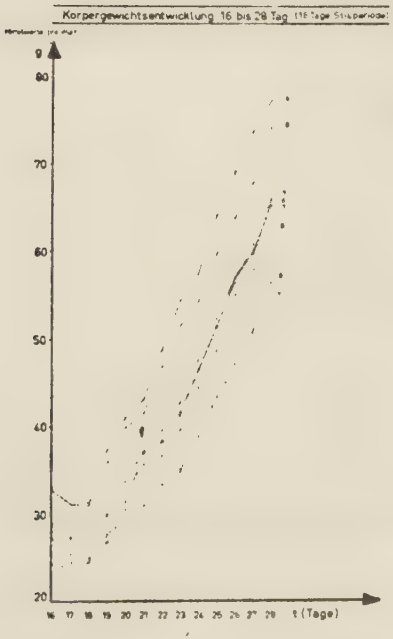

Körpergewichtsentwicklung 16 bis 28 Tag
g
90
70
60
50
40
30
20
t (Tage)

Abb. 1.3

Legenden zu Abb. 2.1 - 2.6

Abb. 2.1:
Gewicht beider Nebennieren in Abhängigkeit vom Alter, Männchen und Weibchen, 16 Tage Stillperiode ($x \pm s$)

Abb. 2.2:
Gewicht beider Nebennieren in Abhängigkeit vom Alter, Männchen (Vergleich 16 und 28 Tage Stillperiode ($x \pm s$)

Abb. 2.3:
Gewicht beider Nebennieren in Abhängigkeit vom Alter, Weibchen (Vergleich 16 und 28 Tage Stillperiode ($x \pm s$)

Abb. 2.4:
Relatives Nebennierengewicht in Abhängigkeit vom Alter, Männchen und Weibchen, 16 Tage Stillperiode ($x \pm s$)

Abb. 2.5:
Relatives Nebennierengewicht in Abhängigkeit vom Alter, Männchen (Vergleich 16 und 28 Tage Stillperiode ($x \pm s$)

Abb. 2.6:
Relatives Nebennierengewicht in Abhängigkeit vom Alter, Weibchen (Vergleich 16 und 28 Tage Stillperiode ($x \pm s$)

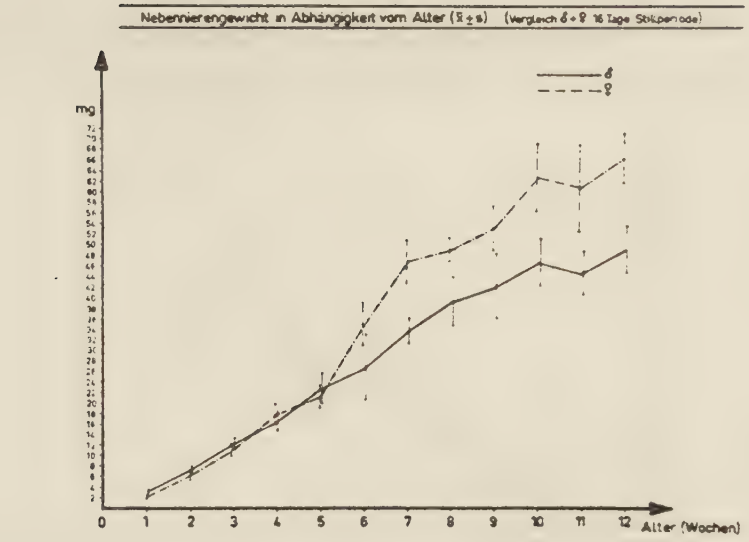

Nebennierengewicht in Abhängigkeit vom Alter (x̄ ± s) (Vergleich ♂ + ♀ 16 Tage Stichperiode)
♂
♀
mg
Alter (Wochen)

Abb. 2.1

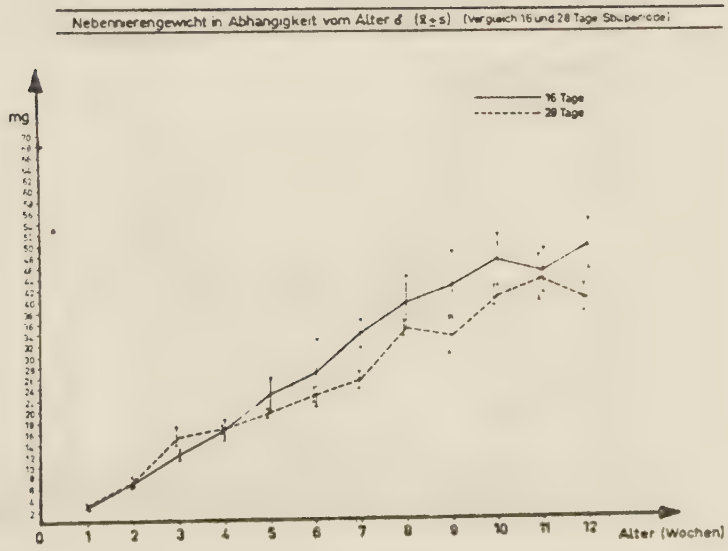

Nebennierengewicht in Abhängigkeit vom Alter ♂ (x̄ ± s) (Vergleich 16 und 28 Tage Stichperiode)
16 Tage
28 Tage
mg
Alter (Wochen)

Abb. 2.2

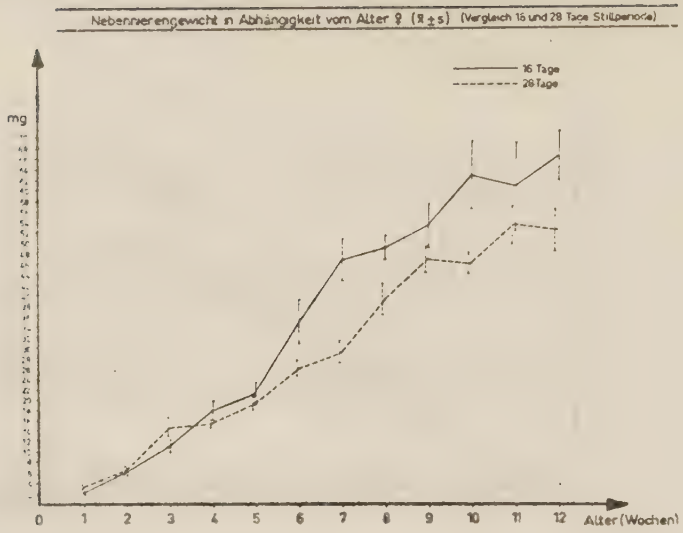

Nebennierengewicht in Abhängigkeit vom Alter ♀ (x̄ ± s) (Vergleich 16 und 28 Tage Stillperiode)
16 Tage
28 Tage
mg
0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12
Alter (Wochen)

Abb. 2.3

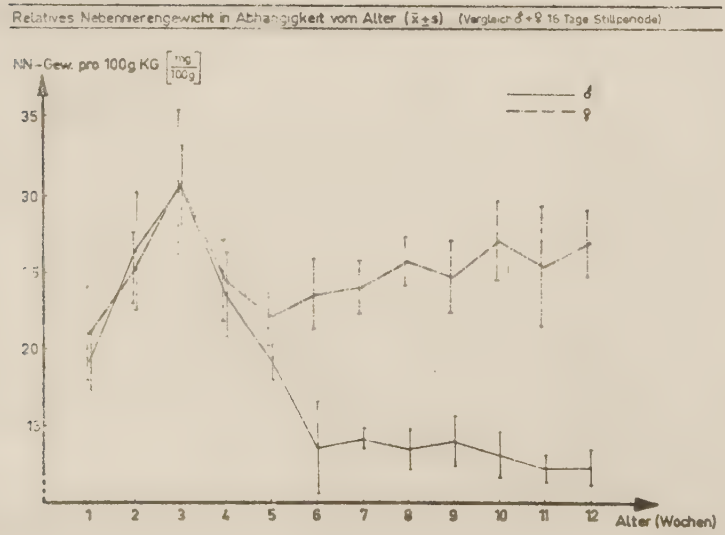

Relatives Nebennierengewicht in Abhängigkeit vom Alter (x̄ ± s) (Vergleich ♂ + ♀ 16 Tage Stillperiode)
NN-Gew. pro 100g KG [mg/100g]
♂
♀
35
30
20
1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12
Alter (Wochen)

Abb. 2.4

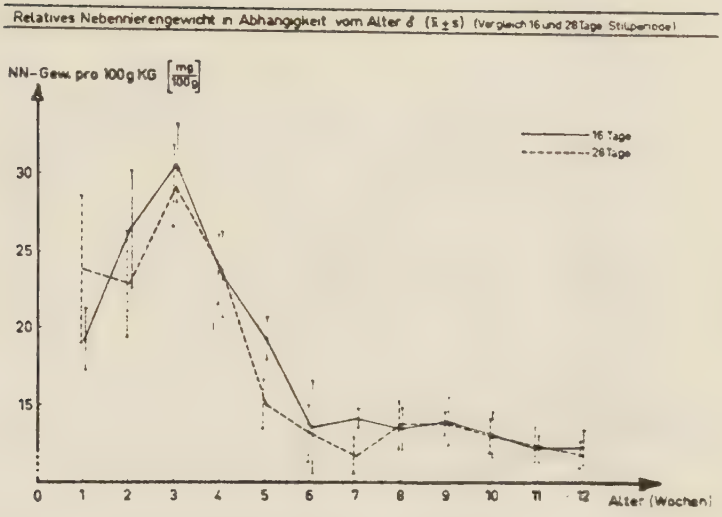

Relatives Nebennierengewicht in Abhängigkeit vom Alter ♂ (x̄ ± s) (Vergleich 16 und 28 Tage Stillperiode)
NN-Gew. pro 100 g KG [mg/100 g]
16 Tage
28 Tage
30
25
20
15
0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12
Alter (Wochen)

Abb. 2.5

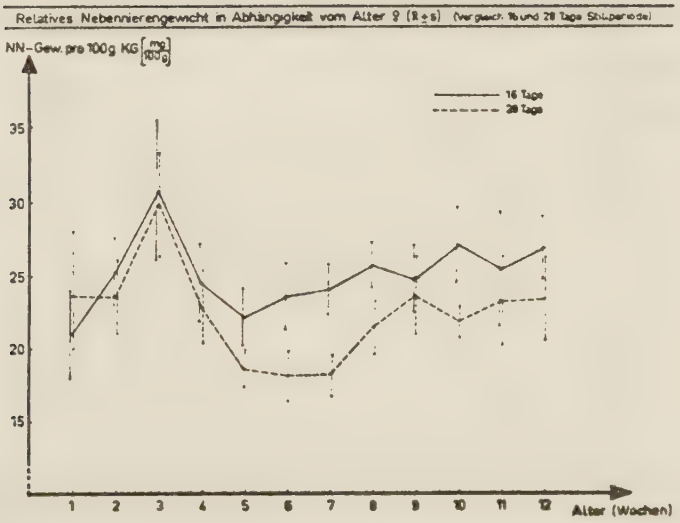

Relatives Nebennierengewicht in Abhängigkeit vom Alter ♀ (x̄ ± s) (Vergleich 16 und 28 Tage Stillperiode)
NN-Gew. pro 100 g KG [mg/100 g]
16 Tage
28 Tage
35
30
25
20
15
1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12
Alter (Wochen)

Abb. 2.6

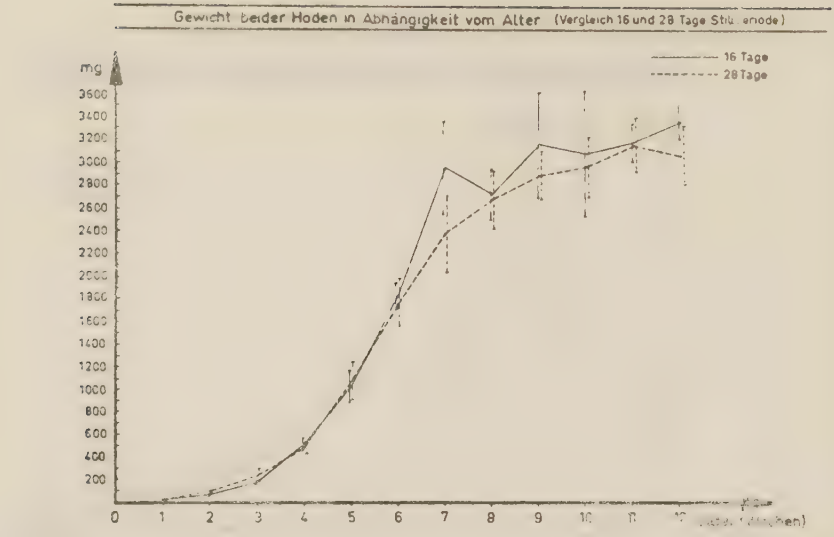


Abb. 3.1: Gewicht beider Hoden in Abhängigkeit vom Alter (Vergleich 16 und 28 Tage Stillperiode $x \pm s$)

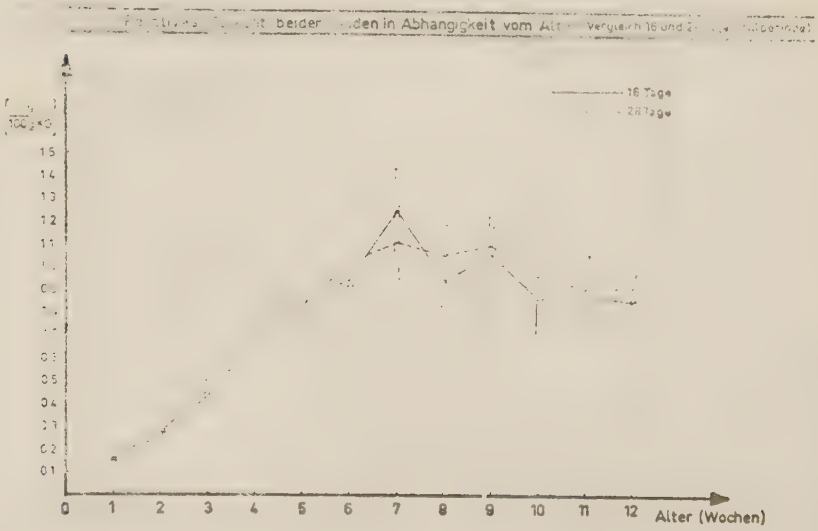


Abb. 3.2: Relatives Hodengewicht in Abhängigkeit vom Alter (Vergleich 16 und 28 Tage Stillperiode $x \pm s$)

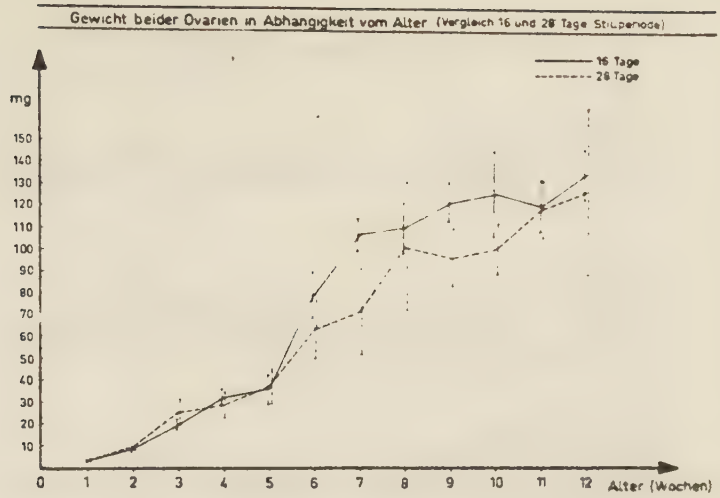


Abb. 4.1: Gewicht beider Ovarien in Abhängigkeit vom Alter (Vergleich 16 und 28 Tage Stillperiode x ± s)

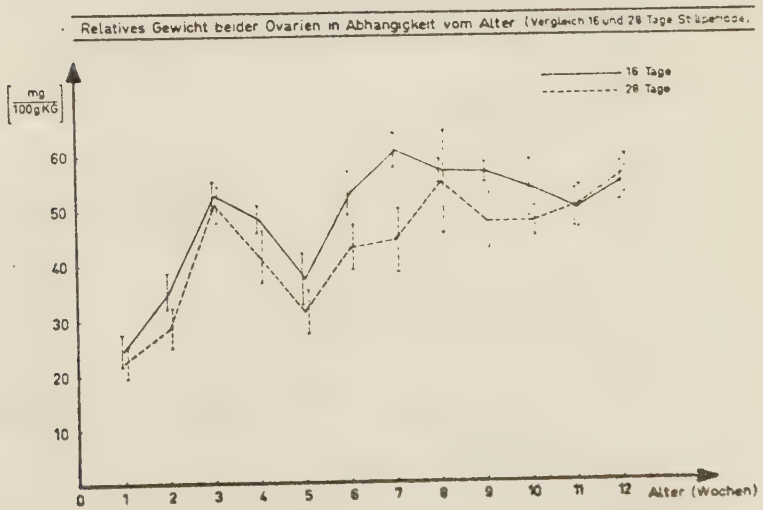


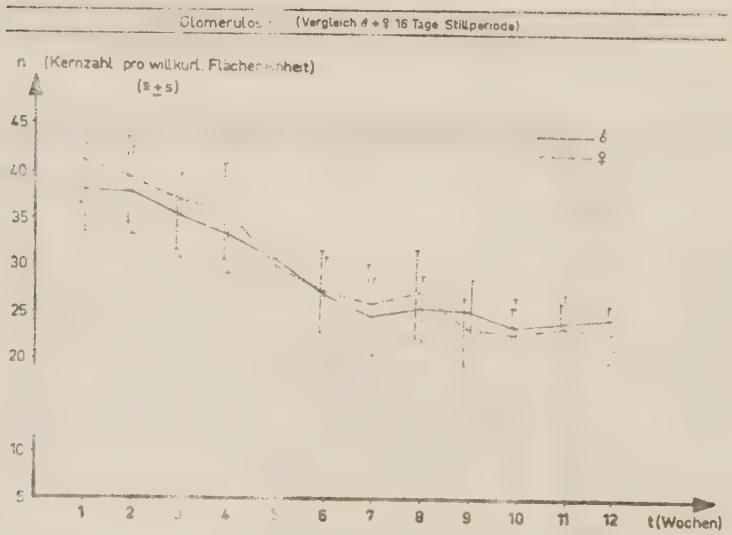
Abb. 4.2: Relatives Ovargewicht in Abhängigkeit vom Alter (Vergleich 16 und 28 Tage Stillperiode x ± s)

Legenden zu Abb. 5.1 - 5.3

Abb. 5.1:
Zona glomerulosa
Männchen und Weibchen (Vergleich 16 Tage Stillperiode)
Kernzahl pro willkürliche Flächeneinheit in Abhängigkeit vom Alter ($x \pm s$)

Abb. 5.2:
Zona glomerulosa
Männchen (Vergleich 16 und 28 Tage Stillperiode)
Kernzahl pro willkürliche Flächeneinheit in Abhängigkeit vom Alter ($x \pm s$)

Abb. 5.3:
Zona glomerulosa
Weibchen (Vergleich 16 und 28 Tage Stillperiode)
Kernzahl pro willkürliche Flächeneinheit in Abhängigkeit vom Alter ($x \pm s$)



o. S.

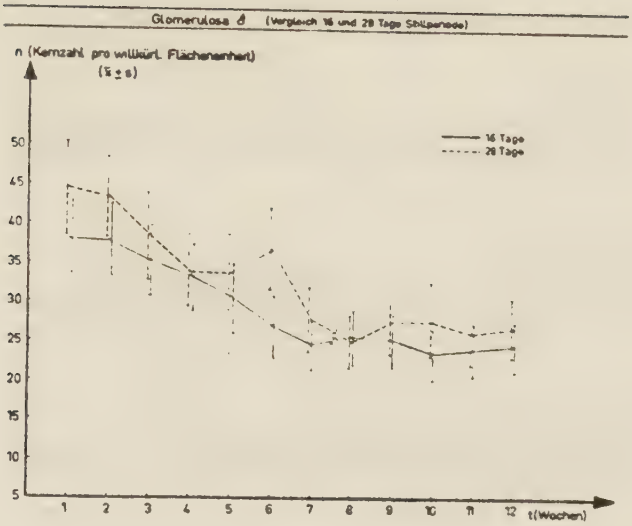

Glomerulosa ♂ (Vergleich 16 und 28 Tage Stillperiode)
n (Kernzahl pro willkürl. Flächeneinheit)
(x̄ ± s)
16 Tage
28 Tage
50
45
40
35
30
25
20
15
10
5
1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
t(Wochen)

Abb. 5.2

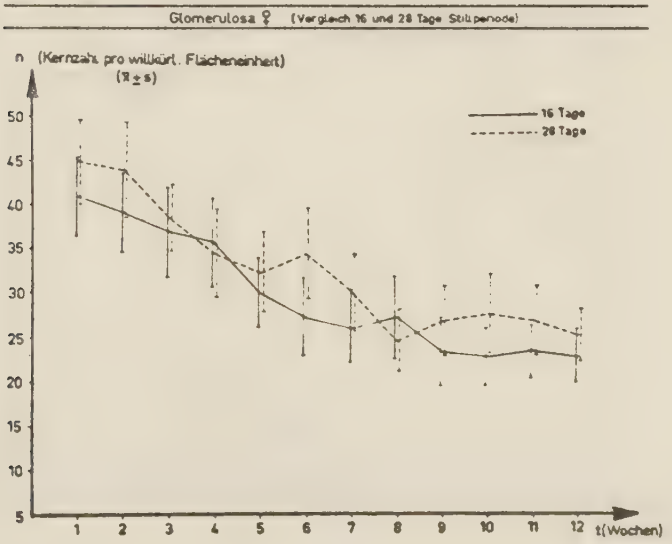

Glomerulosa ♀ (Vergleich 16 und 28 Tage Stillperiode)
n (Kernzahl pro willkürl. Flächeneinheit)
(x̄ ± s)
16 Tage
28 Tage
50
45
40
35
30
25
20
15
10
5
1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
t(Wochen)

Abb. 5.3

Legenden zu Abb. 6.1 - 6.3

Abb. 6.1:
Zona fasciculata
Männchen und Weibchen (Vergleich 16 Tage Stillperiode)
Kernzahl pro willkürliche Flächeneinheit in Abhängigkeit vom Alter ($x \pm s$)

Abb. 6.2:
Zona fasciculata
Männchen (Vergleich 16 und 28 Tage Stillperiode)
Kernzahl pro willkürliche Flächeneinheit in Abhängigkeit vom Alter ($x \pm s$)

Abb. 6.3:
Zona fasciculata
Weibchen (Vergleich 16 und 28 Tage Stillperiode)
Kernzahl pro willkürliche Flächeneinheit in Abhängigkeit vom Alter ($x \pm s$)

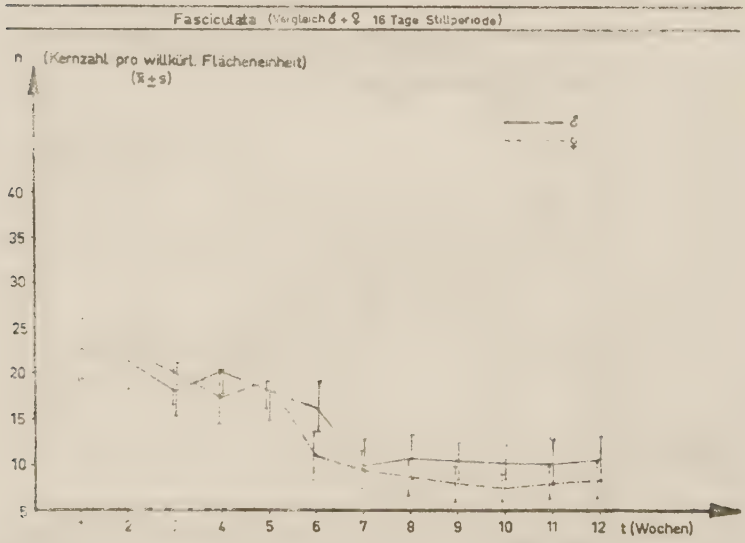


Abb. 6.1

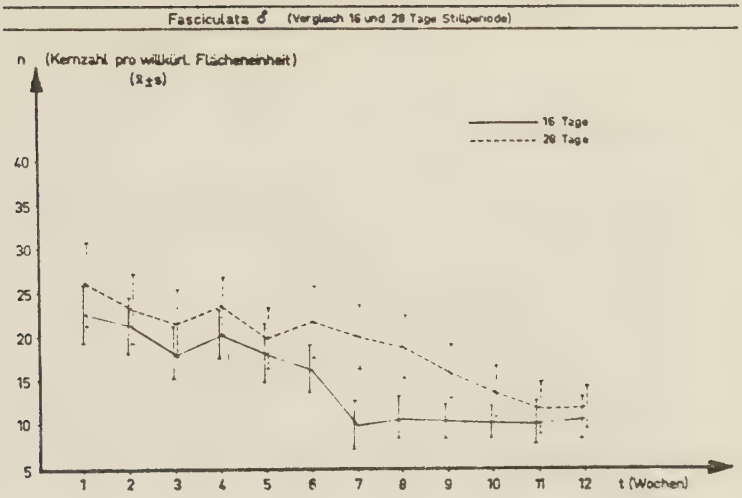

Fasciculata ♂ (Vergleich 16 und 28 Tage Stillperiode)
n (Kernzahl pro willkürl. Flächeneinheit)
(x̄±s)
16 Tage
28 Tage
40
35
30
25
20
15
10
5
1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12
t (Wochen)

Abb. 6.2

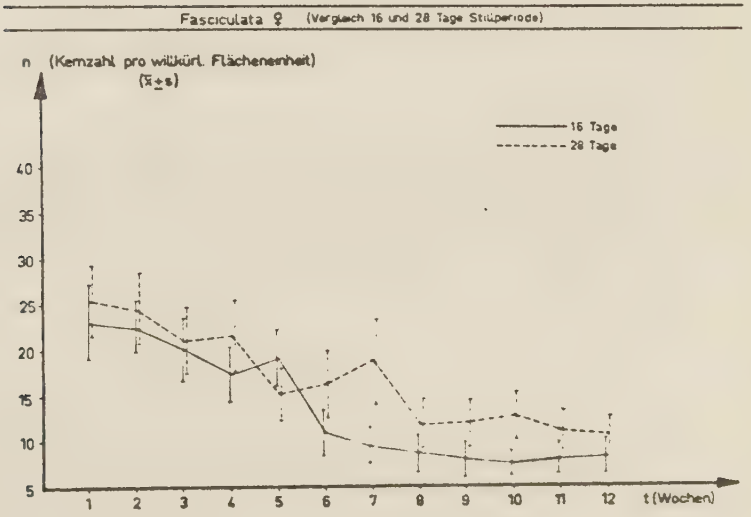

Fasciculata ♀ (Vergleich 16 und 28 Tage Stillperiode)
n (Kernzahl pro willkürl. Flächeneinheit)
(x̄±s)
16 Tage
28 Tage
40
35
30
25
20
15
10
5
1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12
t (Wochen)

Abb. 6.3

Abbildungslegenden 7.1 - 7.3

Abb. 7.1:
Histologie der äußeren Fasciculata der Nebennierenrinde männlicher und weiblicher Ratten im Alter von 6 Wochen:
a) Normal entwöhntes Männchen.
b) Vorzeitig entwöhntes Männchen.
c) Normal entwöhntes Weibchen.
d) Vorzeitig entwöhntes Weibchen.
Beim Männchen hat die vorzeitige Entwöhnung zu einer erheblichen Vergrößerung der Fasciculatazellen mit Angleichung an den weiblichen Zelltyp geführt. Bei den normal entwöhnten Kontrollen ist der Geschlechtsdimorphismus ausgeprägt. Bei den vorzeitig entwöhnten Weibchen ist die Zellvergrößerung in der Fasciculata geringer.
Alle Goldner, ca. 400 x.

Abb. 7.2:
Histologie der äußeren Fasciculata bei vorzeitig entwöhnten männlichen (a) bzw. weiblichen (b) Ratten im Alter von 10 Wochen. Kein sicherer Geschlechtsdimorphismus bei den vorzeitig entwöhnten Tieren bei deutlicher Zellvergrößerung in der Zona fasciculata. Bei beiden Geschlechtern große, helle Glomerulosazellen.
Beide Goldner, ca. 400 x.

Abb. 7.3:
Histologie der äußeren Fasciculata bei vorzeitig entwöhnten männlichen (a) bzw. weiblichen (b) Ratten im Alter von 12 Wochen. Der Geschlechtsdimorphismus ist nicht sicher erkennbar, da bei den männlichen Tieren keine scharf abgrenzbaren Vacuolen nachweisbar sind.
Beide Goldner, ca. 400 x.

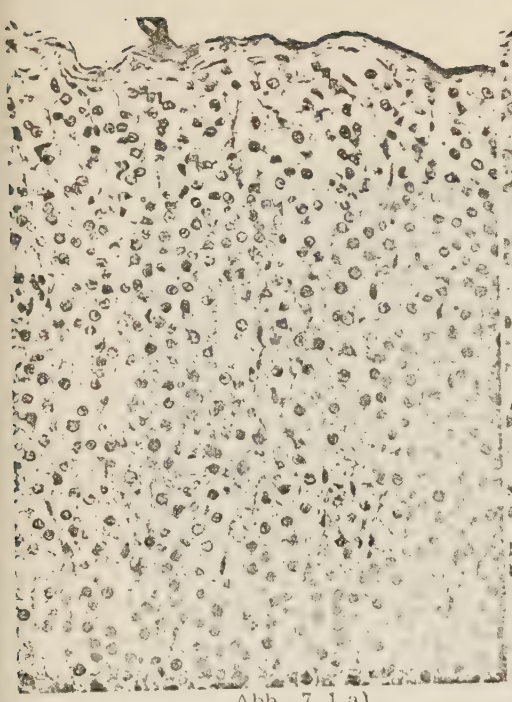


Abb. 7.1 a)

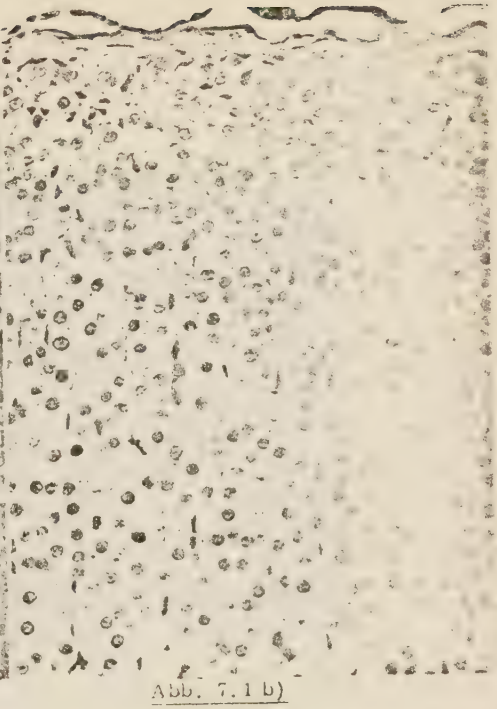


Abb. 7.1 b)

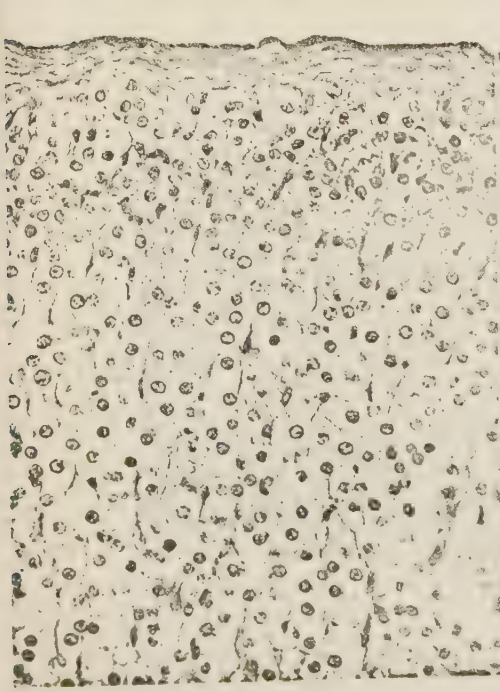


Abb. 7.1 c)

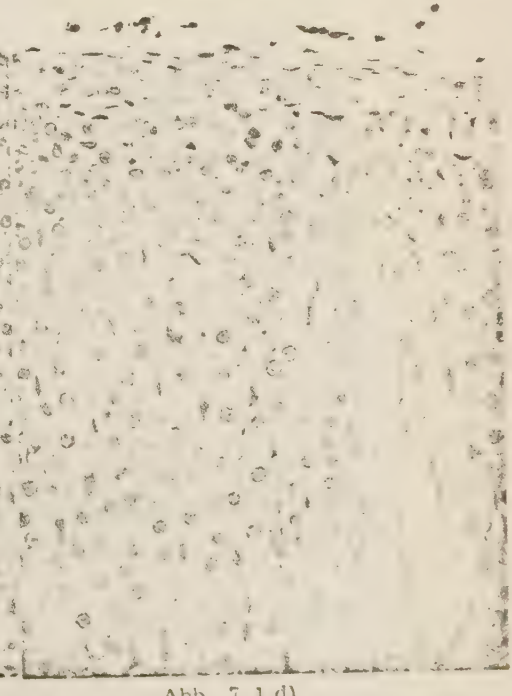


Abb. 7.1 d)

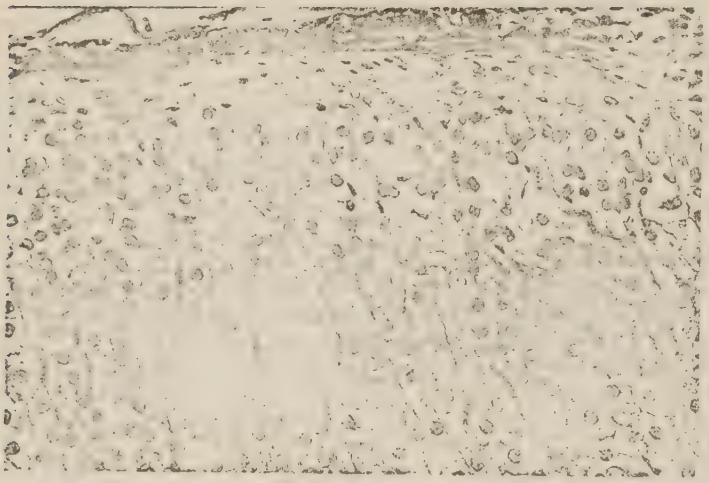


Abb. 7.2 a)

Abb. 7.2 b)

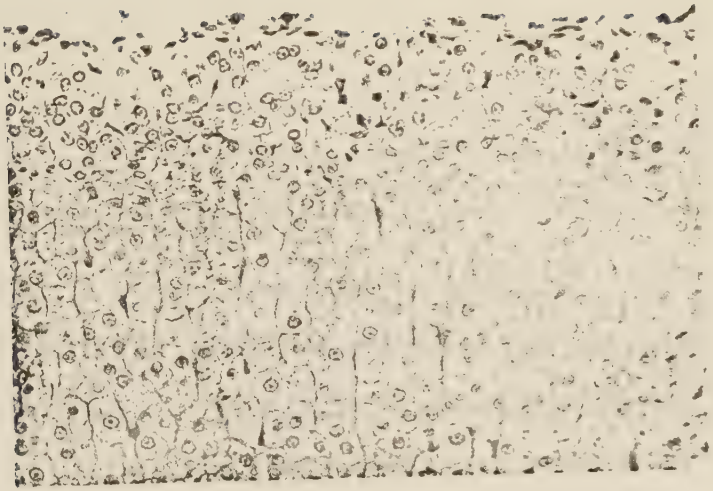


Abb. 7.3 a)

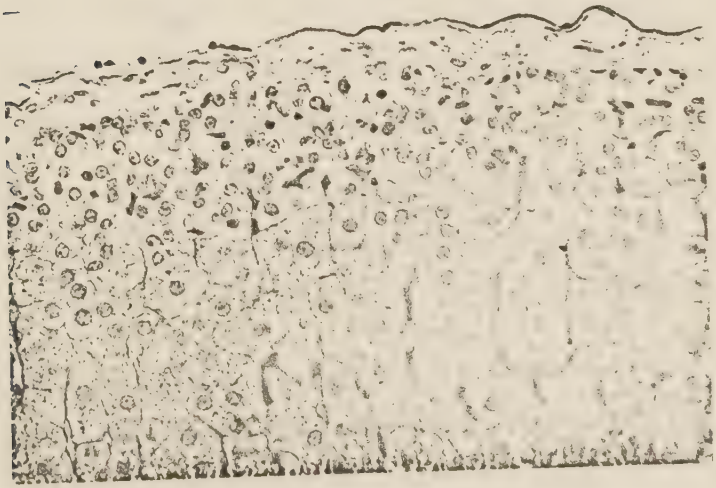


Abb. 7.3 b)

An dieser Stelle möchte ich Herrn Professor Dr. med. Georg DHOM für die Überlassung des Themas und die freundliche Beratung und Unterstützung meinen herzlichen Dank sagen.

Mein Dank gilt auch Herrn Dr. med. H. B. von SEEBACH, der mich bei der Durchführung der Arbeit sehr unterstützte. Dank sagen möchte ich auch den Damen und Herren, die mir bei der technischen Bearbeitung und bei der sorgfältigen Erstellung der histologischen Präparate behilflich waren, insbesondere Frau Brigitte KUBATSCH.

Lebenslauf

Am 25. September 1939 wurde ich als erstes Kind des Schlossermeisters Ernst Stürmer und seiner Ehefrau Frieda, geb. Pfeil, in Mühlhausen / Thüringen geboren.

Von 1945 bis 1949 besuchte ich die Volksschule, anschließend die Knabenmittelschule zu Saarbrücken.

Im September 1955 trat ich eine Lehre als Industriekaufmann bei der Firma SAARBERGWERKE AG, Saarbrücken, an und legte im Jahre 1958 vor der Industrie- und Handelskammer des Saarlandes die Kaufmannsgehilfenprüfung als Industriekaufmann ab.

In dieser Tätigkeit arbeitete ich bei der obengenannten Firma von 1958 bis zum Beginn des Studiums im Jahre 1965, lediglich unterbrochen durch 12 Monate Grundwehrdienst.

Während dieser beruflichen Tätigkeit besuchte ich vom Herbst 1961 bis zum Frühjahr 1965 das staatliche Abendgymnasium zu Saarbrücken, an dem ich am 19. 2. 1965 die Reifeprüfung bestand.

Zum Sommersemester des gleichen Jahres gab ich meinen bisherigen Beruf als Industriekaufmann auf und immatrikulierte mich an der medizinischen Fakultät der Universität des Saar-

landes. Nach Vorphysikum im April 1966 und Physikum im Oktober 1967 legte ich im Herbst 1970 das medizinische Staatsexamen ab. Die anschließende Medizinalassistentenzeit leistete ich am Pathologischen Institut, an der II. Medizinischen Klinik und Poliklinik der Universität des Saarlandes und an der Chirurgischen Abteilung des Evangelischen Waldkrankenhauses Berlin-Spandau ab.

Am 1. März 1972 erhielt ich vom Minister für Arbeit, Gesundheit- und Sozialwesen des Saarlandes die Approbation.

Zur Zeit bin ich als Assistenzarzt an der Inneren Abteilung des Franziskus-Krankenhauses, Berlin, tätig.